ÎNGER ȘI ASASIN

Micuța celulă cerebrală care a schimbat istoria medicinei

Lifestyle

DONNA JACKSON NAKAZAWA

Una dintre cele mai bune cărți ale anului 2020. *Wired*

ÎNGER ȘI ASASIN

Micuța celulă cerebrală care a schimbat istoria medicinei

Lifestyle

DONNA JACKSON NAKAZAWA

Una dintre cele mai bune cărți ale anului 2020. *Wired*

ÎNGER ȘI ASASIN

Micuța celulă cerebrală care a schimbat istoria medicinei

Lifestyle

DONNA JACKSON NAKAZAWA

Una dintre cele mai bune cărți ale anului 2020. *Wired*

ÎNGER ȘI ASASIN

Micuța celulă cerebrală care a schimbat istoria medicinei

Lifestyle

DONNA JACKSON NAKAZAWA

Una dintre cele mai bune cărți ale anului 2020. *Wired*

ÎNGER

ȘI ASASIN

ÎNGER SI ASASIN

Micuța celulă cerebrală care a schimbat istoria medicinei

Traducere din limba engleză de **Florin Tudose**

DONNA JACKSON NAKAZAWA

Lifestyle

EDITORI: Silviu Dragomir, Magdalena Mărculescu

DIRECTOR: Crina Drăghici

REDACTARE: Constantin Dumitru

DESIGN: Alexe Popescu

DIRECTOR PRODUCȚIE: Cristian Claudiu Coban

DTP: Dan Crăciun

CORECTURĂ: Dana Anghelescu , Oana Apostolescu

Conținutul acestei lucrări electronice este protejat prin copyright (drepturi de autor), iar cartea este destinată exclusiv utilizării ei în scop privat pe dispozitivul de citire pe care a fost descărcată. Orice altă utilizare, incluzând împrumutul sau schimbul, reproducerea integrală sau parţială, multiplicarea, închirierea, punerea la dispoziţia publică, inclusiv prin internet sau prin reţele de calculatoare, stocarea permanentă sau temporară pe dispozitive sau sisteme cu posibilitatea recuperării informaţiei, altele decât cele pe care a fost descărcată, revânzarea sub orice formă sau prin orice mijloc, fără consimțământul editorului, sunt interzise. Dreptul de folosință al lucrării nu este transferabil.

Drepturile de autor pentru versiunea electronică în formatele existente ale acestei lucrări aparțin persoanei juridice Lifestyle Publishing SRL.

Copyright © 2020 by Donna Jackson Nakazawa

This translation published by arrangement with Ballantine Books, an imprint of Random House, a division of Penguin Random House LLC

Titlul original: The Angel and the Assassin: The Tiny Brain Cell That Changed the Course of Medicine

Autor: Donna Jackson Nakazawa

Copyright © Editura Trei, 2022 pentru prezenta ediţie

O.P. 16, Ghișeul 1, C.P. 0490, București

Tel.: +4 021 300 60 90 ; Fax: +4 0372 25 20 20

e-mail: comenzi@edituratrei.ro

www.edituratrei.ro

ISBN (print): 978-606-789-302-1

ISBN (epub): 9786067893717

Lifestyle Publishing face parte din Grupul Editorial Trei

Pentru Claire

Aceasta este o lucrare de non-ficțiune. Pentru a proteja anonimatul, unele nume de persoane au fost modificate, unele personaje au rezultat din fuzionarea unor persoane reale, iar întâmplările au fost condensate. În multe locuri, expun rezultatele cercetărilor în funcție de data și epoca în care cercetările respective au fost sau sunt derulate, mai curând decât data la care rezultatele au fost publicate.

Apoi, deși mai multe descoperiri științifice despre care discut au avut loc cam în același timp, pendularea între povești a făcut ca unele să fie prezentate secvențial.

Cartea de față nu dorește a fi o formă de substitut pentru opiniile medicale avizate, diagnostic sau metode de tratament. Consultați mereu medicul și restul personalului medical calificat în legătură cu toate întrebările ce țin de tulburări medicale sau de tratarea acestora.

Prolog

Când corpul atacă creierul

Interesul meu față de misterul care învăluie relația dintre boala fizică, sistemul imunitar și tulburările creierului a debutat acum mai bine de un deceniu, când am contractat o boală autoimună rară, în urma căreia mi-am pierdut capacitatea de a merge. În perioada cuprinsă între 2001 și 2006, am petrecut, una peste alta, un an întreg în pat sau în scaunul cu rotile [1]. Doctorul meu, cercetător în neuroștiințe la Johns Hopkins, studia tulburarea de care sufeream, sindromul Guillain-Barré. Cazul meu era neobișnuit prin faptul că această boală mă doborâse și mă paralizase nu o dată, ci de două ori — un istoric rar, dar nu întru totul unic.

Doctorul meu, care știa că sunt jurnalistă pe subiecte legate de știință, a discutat cu mine în detaliu despre ce se întâmpla în mod repetat cu corpul meu și despre metodele prin care spera să inverseze procesul paraliziei mele. Mi-a explicat că, în cazul tulburării mele, la fel ca în toate tulburările de natură autoimună, celulele albe ale sistemului meu imunitar se comportau haotic, ca o armată scăpată de sub control. În loc să-mi protejeze conștiincios corpul de agenți patogeni invadatori, celulele albe atacau și distrugeau învelișul protector din mielină care îmbracă nervii, anulând practic interconexiunile nervi-mușchi care-mi permiteau să mă ridic și să merg ori pur și simplu să-mi mișc picioarele.

Am început să mă gândesc la aceste celule albe hiperactive ca la niște bile Pac-Man — personajul din jocurile video din anii 1980 — care înfulecau isteric și-mi distrugeau celulele nervoase bune, ronțăind conexiunile nervoase cruciale care-mi ofereau control asupra corpului meu — un corp puternic, capabil, de încredere.

Neurologul meu spera că terapia intravenoasă regulată îmi va reseta sistemul imunitar, așa încât celulele mele albe să nu mai supra-reacționeze și să revină la un comportament normal. În caz că abordarea ar fi avut succes și celulele albe excesiv de active și-ar fi încetat asaltul, nervii mei ar fi început să se regenereze singuri, speram noi. Nervii amuțiți s-ar fi activat din nou, reconstruind suficient de multe conexiuni neuromusculare, astfel încât să pot merge din nou.

Au trecut multe luni până să aflăm că doctorul meu a avut dreptate. Într-un final, celulele supraexcitate ale sistemului meu imunitar s-au

liniștit. M-am făcut mult mai bine. Nu mi s-au regenerat toți nervii, însă un număr suficient cât să pot merge din nou, iar recuperarea semnificativă pe care am făcut-o mi-a permis să duc o viață bună. Corpul uman chiar e miraculos în sensul acesta.

Totuși, în toată perioada aceasta, echipa medicală nu a reușit să răspundă la una dintre întrebările mele. Odată cu pierderea utilizării picioarelor, am suferit și ceea ce păreau a fi niște modificări cognitive identificabile și peste măsură de neliniștitoare. În primul rând, deși am fost mereu o personalitate echilibrată, acum mă confruntam cu o depresie paralizantă. Sentimentul deprimării era atât de oprimant uneori, încât atunci când le-am citit cu voce tare copiilor mei din Harry Potter, m-am simțit de parcă aș fi fost atacată de „dementori“ — creaturile acelea întunecate, zburătoare, capabile să producă un nor de disperare care fură gândurile fericite ale unui om, înlocuindu-le cu gânduri rele. Aproape că simțeam, i-am spus medicului care se ocupa de mine, „că în creierul meu locuia cineva“.

De asemenea, am beneficiat dintotdeauna de o memorie excelentă, fiind capabilă să-mi reamintesc conversații care au avut loc cu săptămâni, luni, ba chiar și ani uneori, cuvânt cu cuvânt. Acum, pe de altă parte, trebuia să-mi notez și cele mai mărunte lucruri, cum ar fi ora la care trebuia să-l aștept pe fizioterapeut în ziua următoare. Nu e mare chestie, m-am gândit. E ceva nou, dar multă lume pățește asta.

Însă au apărut și alte „fracturi“, ceva mai îngrijorătoare. Îmi lua, de pildă, deranjant de mult timp ca să-mi amintesc numele oamenilor cu care trăiam și pe care-i iubeam. Cu prilejul cinei de Ziua Recunoștinței din 2005 — când am avansat de la a sta la pat la a mă mișca, chiar dacă încă limitat, cu ajutorul unui mergător sau al bastonului — familia mea extinsă s-a amuzat, cu îngăduință, de dificultatea mea de a-mi aminti nume de persoane. Toată lumea a zâmbit răbdătoare cât am înșirat nume după nume, până ce îl găseam pe cel potrivit: „Sam! Christian! Zen! Don! Jay! Cody!“ — numele câinelui — „Chip! Îmi dai, te rog, sarea?“

Dar până și aceasta putea fi perceput, îmi spuneam, cumva amuzant; măcar creierul meu făcea diferența între nume masculine și feminine. Dar unele lucruri nu mai erau deloc amuzante. Fata mea de șase ani mă solicita la teme simple, aritmetică de clasa întâi, iar creierul meu avea dificultăți în aduna șapte cu opt. Ori mă aplecam să-i leg șireturile, ceva ce făceam de ani, dar mă trezeam că mă uit lung la șireturi, chinuindu-mă să-mi aduc aminte, mai exact, cum se face. Îmi amintesc cum tăiam felii de pepene, le puneam într-un bol și-mi spuneam: Ce e, de fapt, chestia asta? Eu știam, dar nu-mi puteam

reaminti cuvintele. Mi-am acoperit lapsusul aducând bolul la masă și așteptând reacția copiilor mei, „Ura, pepene!“ Da, mi-am spus, este, desigur, pepene.

Anxietatea mea generalizată nu mă surprindea atât de mult, ținând cont de faptul că plonjasem, practic peste noapte, într-o paralizie fizică aproape completă și mai multe intervale de câteva săptămâni de spitalizare. În tot timpul acesta, pe măsură ce nervii mei s-au demielinizat tot mai mult, am experimentat spasme musculare insuportabile, apelând de mai multe ori la puncție lombară și teste de conductivitate electrică, în cadrul cărora tehnicienii au stimulat electric nervii brațelor și picioarelor pentru a observa care nervi nu răspundeau. Pentru o vreme am pierdut și capacitatea musculară care-mi permitea să înghit solide. În spital, mi-am pierdut cunoștința într-o reacție alergică la terapia intravenoasă, trezindu-mă înconjurată de medici palizi la față, înarmați cu echipament de resuscitare și de asistente care murmurau rugăciuni în barbă. La toate acestea se adaugă nesfârșitele săptămâni petrecute în centrele de reabilitare fizică, învățând să-mi țin echilibrul și să împing un mergător prin cameră, ajutată de picioare amorțite, dar străbătute, chiar și așa, de dureri ascuțite.

Totuși, anxietatea omniprezentă părea o boală de sine stătătoare, separată. Memoria mea, limpezimea minții, reamintirea cuvintelor erau diferite — creierul meu nu părea a fi al meu.

Uneori îmi împărtășeam suferința la telefon cu o prietenă, Lila, care suferea de boala Crohn, având îngrijorări similare cu ale mele. Ea mi-a povestit cum odată, când și-a lăsat băiatul cel mare la grădiniță, și-a lăsat acolo și copilul de doi ani (care coborâse din brațele ei ca să se joace la nisip cât vorbea ea cu educatoarea). Educatoarea a ieșit după ea, cu copilul scâncindu-i în brațe. „Mi-am uitat propriul copil!“, mi-a spus Lila, plângând. Medicul ei a trimis-o la un psihiatru, care i-a prescris antidepresive pentru anxietate și tulburare obsesiv-compulsivă și Ritalin pentru ADD. Dar, a continuat ea suspinând, „Înainte să am Crohn, nu mi-a trebuit niciodată Zoloft sau Ritalin“.

Empatizam cu Lila; îngrijorările ei erau și îngrijorările mele. La următoarea întâlnire cu medicul de familie, m-am confesat ei: „Simt că o parte din creierul meu a intrat în beznă odată cu picioarele“. Totul îmi amintea de cunoscuți care suferiseră mini-atacuri cerebrale. „Cum rămâne cu asta?“ am întrebat-o eu, sperând să aflu mai multe despre situația mea.

Nu avusesem niciun atac, m-a asigurat internista mea. Mi-a reamintit

că viața mea se schimbase radical, iar întâmplarea prin care trecusem fusese traumatică. Nu era deloc surprinzător că starea mea psihică era afectată foarte serios. Neurologul, pe de altă parte, m-a încurajat, m-a susținut în refacerea mea, reasigurându-mă că aveam să mă vindec tot mai mult odată cu timpul.

Și așa a fost. Totuși, un număr de simptome cognitive au persistat. Și nu m-am putut scutura de sentimentul că, așa cum corpul meu fusese alterat, ceva de natură fizică se modificase și în creierul meu.

Am început să mă întreb dacă existau imunologi care să fi studiat efectul sistemului imunitar asupra tuturor celorlalte sisteme și organe ale corpului și să fi ajuns să bănuiască existența unei legături biologice între disfuncțiile imunitare fizice și boala psihiatrică sau care să privească creierul. Am început să studiez mai îndeaproape acest subiect.

Cam în aceeași perioadă, între 2007 și 2010, eram, de asemenea, nemaipomenit de ocupată: scriam cărți, țineam conferințe, aveam grijă de bolile mele și construiam o tânără familie. Am continuat, chiar și așa, să fac cercetare pe acest subiect. Și am descoperit că exista o mână de cercetători în laboratoare din întreaga lume pe punctul de a studia tocmai această legătură pe care o bănuiam eu. Am adunat orice studiu revizuit care se ocupa de pacienți cu sistem imunitar supra-activ — capabil să provoace, prin urmare, inflamație și boală fizică — cu simptome declarate care să implice tulburări cognitive sau de dispoziție semnificative.

În 2008, cercetările au arătat că pacienții cu scleroză multiplă (SM) sufereau și modificări în capacitatea de a-și reaminti lucruri, fiind de câteva ori mai predispuși să sufere de depresie și tulburare bipolară față de pacienții fără SM.[1]

În 2010, o analiză a rezultatelor a 17 studii distincte a arătat că persoanele afectate de lupus, care adesea se manifestă prin inflamații sistematice ale organelor, prezentau o mai mare posibilitate de asociere cu afecțiuni precum depresia și chiar psihoza. Șocant, până la 56% dintre pacienții cu lupus declarau existența unor simptome de natură cognitivă sau psihiatrică, inclusiv dificultăți de concentrare, tulburări de dispoziție, depresie, anxietate generalizată și probleme de învățare.[2] Lupus este, de asemenea, asociată cu demența timpurie.[3]

Și, în același an, după analiza datelor de sănătate a trei milioane de oameni, colectate vreme de treizeci de ani, cercetătorii au descoperit

că persoanele spitalizate recent cu infecții bacteriene prezentau un risc cu 62% mai mare să dezvolte depresie, tulburare bipolară și probleme de memorie.[4]

Câteva studii de caz din literatura științifică indică existența unei legături între tulburările măduvei — locul „de naștere“ al majorității celulelor din sistemul nostru imunitar — și schizofrenie. Într-unul dintre studii, un pacient care primise transplant de măduvă de la fratele său, suferind de schizofrenie, s-a îmbolnăvit la rândul său de schizofrenie la doar câteva săptămâni după transplant.[5] Un alt studiu arăta că un tânăr bărbat suferind de schizofrenie și leucemie mieloidă acută care a primit transplant de măduvă de la un donator sănătos, s-a vindecat la rândul său și de cancer, și de schizofrenie.[6]

Totuși, oricât de interesante ar fi fost aceste cercetări la vremea la care majoritatea au fost publicate, pur și simplu nu avea sens din punct de vedere științific să spui că bolile corpului sunt legate de bolile fizice ale creierului, ba încă mai puțin că le-ar putea provoca.

*

Să facem un pas în spate pentru a ne reaminti ce am învățat în liceu despre biologia de bază a funcționării sistemului imunitar. Celulele albe ale corpului — armata de celule ale sistemului imunitar — patrulează neîncetat prin corp, căutând invadatori, microbi, agenți patogeni și toxine de mediu pe care noi nu le putem vedea sau mirosi. În răstimpul citirii acestei fraze, sistemul tău imunitar va reacționa față de mii de amenințări nevăzute la adresa stării tale optime de sănătate. Poți lua microbi de la persoana care stă lângă tine în autobuz și strănută. De salata organică servită la amiază se agață bacterii minuscule. În instalația de aer condiționat de la birou cresc ciuperci. Sacii de gunoi din plastic elimină chimicale. Celulele albe au grijă să anihileze o nesfârșită panoplie de invadatori, fără încetare.

Când te tai la un deget în bucătărie, celulele albe ale sistemului imunitar dau buzna la locul accidentului ca niște veritabile echipe de intervenție pregătite să respingă orice bacterie care ar pofti să se infiltreze, în timp ce se îngrijesc și de țesutul vătămat. Câtă vreme celulele albe se adună pentru lucrările de reparație necesare, degetul se umflă și se inflamează — e roșu, arde, e umflat și doare. Deși ceva roșu, care arde, se umflă și doare ar putea părea problematic, toate acestea sunt de fapt semne că sistemul imunitar își face treaba și și-o face bine.

Însă inflamațiile pot apărea și în scenarii mai dăunătoare. Atunci când corpul tău devine supraexcitat de prea mulți factori declanșatori din mediu, armata celulelor albe poate deveni copleșită și poate reacționa exagerat, atacând din greșeală propriile țesuturi, articulații, organe și nervi, conducând la boli autoimune, așa cum sunt artrita reumatoidă, lupus, scleroza multiplă (SM) și diabetul de tip 1.

Inflamația și boala autoimună pot să apară în absolut oricare organ sau sistem al corpului. Iar celulele albe trebuie să acționeze foarte precis. Dacă nu luptă suficient de intens, infecțiile și agenții patogeni se pot împrăștia până la blocarea organelor, decesul survenind în urma septicemiei. Dacă reacționează exagerat, poate că te protejează față de invadatori, însă celulele albe pot lansa în tot procesul acesta și un super-atac inflamator asupra corpului, procopsindu-te cu o boală de care nu sufereai mai înainte. (În cazul meu, când m-am îmbolnăvit, lucrurile au început de la un virus la stomac. Celulele mele albe au doborât infecția — dar au mers un pic prea departe, zdrobind învelișurile de mielină care acoperă nervii, ceea ce a condus la apariția sindromului Guillain-Barré.)

Despre un singur organ al corpului uman au crezut categoric oamenii de știință în ultimul secol că nu este afectat de sistemul imunitar.

Organul despre care vorbesc este creierul.

Cu alte cuvinte, dacă sistemul imunitar nu ajunge la creier și nu-l guvernează, atunci creierul nu poate fi afectat de inflamații și nu poate ajunge la starea de inflamație.

Când am discutat cu internistul care se ocupa de mine despre modificările cognitive care au însoțit izbucnirile afecțiunii mele fizice, am presupus împreună că aceste simptome trebuie să fie de natură pur emoțională, întrucât vreme de decenii, manualele au spus că în raza de acțiune a bolilor care atacă corpul nu se află și creierul. Potrivit concepției dominante în neuroștiințe, predată de mult în școlile medicale, creierul beneficiază de „privilegiu imunitar“. Oamenii de știință au considerat unilateral că, orice ar fi, sistemul imunitar are acces la toate organele corpului, mai puțin la creier. Inflamația creierului se putea produce doar prin concurența unui eveniment exterior — traumatism cranian ori vreo infecție cunoscută ca țintind în mod direct țesutul cerebral, cum e meningita. Dincolo de aceasta, creierul pur și simplu nu putea genera inflamație.

Teoria avea logică din rațiuni anatomice. În definitiv, atunci când un

deget inflamat începe să se umfle — ajungând chiar la de două ori mărimea obișnuită — pielea se poate extinde (chiar dacă dureros), pentru a face loc inflamației. Însă creierul, dacă se extinde, nu are unde — este prizonier în craniu. Creierul tău, împreună cu tine, nu poate supraviețui dacă se adună prea multă presiune. În cazurile extreme, atunci când există un traumatism cranian major, cum se întâmplă în accidentele de mașină, de pildă, țesutul cerebral poate să se umfle — iar presiunea trebuie eliberată de către chirurgi prin forarea craniului. Așa se face că anatomiștii de odinioară aveau motive întemeiate să presupună că pur și simplu creierul nu este un organ din sistemul imunitar[2].[7]

Dar, până în 2011, un număr tot mai mare de cercetători începuseră să pună la îndoială această dogmă. Cercetătorii din neuroștiințe și imunologii se întrebau: oare creierul poate fi afectat de procese inflamatorii — și dacă da, în ce fel?

Întrebări ce nu aveau răspuns.

Ocazional, îi pomeneam agentei mele literare ceea ce numeam proiectul Flama Cerebrală. Ea juca rolul avocatului diavolului și mă întreba: „Dar dacă nu știm cum sau de ce creierul poate fi afectat de sistemul imunitar al organismului, cum poți argumenta că un sistem imunitar supra-activ poate duce la boli ale creierului?“

Ca să fiu sinceră, la vremea aceea — prin 2011 și 2012, înainte de descoperirile revoluționare pe care le voi amănunți în paginile ce urmează — nu puteam dovedi că tulburările corpului pot afecta creierul. Nimeni nu înțelegea exact modul în care tulburarea de natură imunitară a organismului poate să conducă la tulburări cerebrale psihiatrice sau neurodegenerative ori la declin cognitiv. Creierul era imuno-privilegiat și cu asta, basta!

Și, totuși, chiar în vreme ce purtam conversația cu agenta mea, comunitatea științifică era pe cale să explodeze cu răspunsuri surprinzătoare la întrebările care mă bântuiau de mai bine de cinci ani. Noi perspective științifice asupra legăturii dintre sănătatea imunitară a corpului și sănătatea creierului apăreau într-un ritm accelerat.

Și toate aceste descoperiri aveau de-a face cu un tip de celulă care, vreme de mai bine de un secol, fusese în general ignorată în discuțiile despre sănătate. Aceste mici celule înșelătoare, numite microglii, nu au fost niciodată considerate importante în determinarea sănătății

mentale și cognitive. Apoi, în 2012, cercetări revoluționare au arătat că, în pofida a ceea ce spunea dogma științifică, aceste celule microgliale sunt nemaipomenit de eficiente în protejarea, repararea și repopularea miliardelor de neuroni și trilioanelor de sinapse din creier ori, dimpotrivă, în vătămarea sau distrugerea acestora, devastând totul în calea lor, asemenea incendiilor de vegetație sălbatică[3]. Cercetătorii au aflat târziu că microgliile funcționează ca niște celule albe ale creierului, guvernând asupra sănătății creierului.

Într-adevăr, putem spune că perioada cuprinsă între 2012 și 2017 a reprezentat un punct de cotitură pentru domeniile neuroștiințelor și imunologiei, întrucât descoperirea adevăratului rol jucat de microglii în sănătatea creierului a dus la fuziunea celor două domenii.

În perioada aceasta, oamenii de știință au descoperit și că celulele microgliale comunică în mod direct și indirect cu celulele sistemului imunitar al corpului: atunci când corpul suferă o inflamație, aproape inevitabil au loc modificări la nivel de imunitate în creier. Mai mult, modificările imunitare din creier se pot manifesta ca tulburări cognitive sau neuropsihiatrice.

Aceste modificări imunitare au afectat sinapsele și conexiunile neuronale chiar și atunci când corpul nu prezenta niciun semn de boală fizică.

Ceea ce însemna că putem începe să înțelegem sănătatea internă a creierului în căi inimaginabile cu doar câțiva ani mai înainte. Descoperirea abilității microgliilor de a construi și distruge creierul a furnizat cercetătorilor un principiu organizator complet nou pentru descifrarea sănătății și patologiei creierului.

Cu toate acestea, chiar în perioada în care cercetările acestea zguduiau lumea științifică, pacienții nu știau despre descoperirile oamenilor de știință sau motivele pentru care această informație nouă era esențială pentru starea lor de bine.

Ca jurnalist științific, am observat adesea că rezultatele cercetătorilor au nevoie de timp pentru a ajunge la pacienții care au cea mai mare nevoie de răspunsuri. Ca scriitoare, obiectivul meu era simplu: să relatez despre descoperirile care pot ușura suferința, pentru a acoperi golul dintre ceea ce știe știința și ceea ce au nevoie să știe pacienții pentru a trăi cea mai bună și mai sănătoasă variantă a vieții lor.

Și așa am început o investigație jurnalistică, scufundându-mă, analizând, sintetizând și conectând informațiile furnizate de

uluitoarele povești de cercetare asupra microgliilor și rolului lor în provocarea, dar și în reversul, bolilor cu bază cerebrală[4].

Cartea de față relatează narațiunea nașterii, explorării și speranțelor generate de una dintre poveștile cele mai de impact care au modificat paradigma medicală din istoria medicinei — povestea micilor celule microgliale în cadrul mai amplu al sănătății creierului. În paginile ce urmează, vom vedea cum aceste celule dețin potențialul transformării sănătății umane ajutându-ne să reparăm creierul în moduri la care doar am visat până acum. Vă voi purta într-o călătorie a descoperirii, detaliind cele mai incitante promisiuni de vindecare dintre câte am relatat în cariera mea de peste treizeci de ani în jurnalismul științific.

Cred că și voi, la fel ca mine, veți ajunge să înțelegeți cum și de ce această revelație extraordinară asupra microgliilor a schimbat pentru totdeauna multe dintre presupozițiile noastre cele mai puternice și de durată legate de conexiunea minte-corp-creier — precum și de ce această revelație ne arată că, în mod categoric, creierul este într-adevăr un organ imunitar, guvernat de aceste celule imunitare puternice și enigmatice. Pe parcurs, vom urmări evoluția câtorva pacienți a căror viață a fost transformată de noua înțelegere a faptului că această celulă este deopotrivă îngerul și asasinul minții.

Și, poate cel mai important, vom învăța despre noile abordări de pionierat ce ajută la resetarea și redirecționarea activității microgliilor astfel încât aceste mici celule imunitare să-și oprească atacul, permițând neuronilor și sinapselor să se refacă și să se vindece.

Vom pătrunde, de asemenea, în cele mai avansate laboratoare de cercetare din țară, pentru a vedea cum un mic grup de neurobiologi neînfricați și dedicați, care au descoperit forța excepțională a microgliei, au schimbat pentru totdeauna viitorul sănătății umane.

Și, poate, inclusiv viitorul vostru.

1 Cititorii care au parcurs lucrările mele anterioare îmi cunosc povestea. Îmi cer scuze pentru scurtele repetiții care apar aici.

2 Această credință de lungă durată, conform căreia creierul beneficiază de privilegiu imunitar, a avut de-a face și cu modul în care oamenii de știință au înțeles bariera hematoencefalică, o constelație densă și complexă de celule aglomerate în jurul vaselor de sânge ce duc în creier. Aceste vase sunt atât de dens strânse unele în celelalte, că împiedică particulele din sânge și corp, inclusiv celulele imunitare,

să ajungă în creier. Natura impenetrabilă a barierei hematoencefalice a reprezentat multă vreme dovada faptului că creierul se află în afara razei de acțiune a sistemului imunitar — fiind, așadar, caracterizat de privilegiu imunitar.

3 Sinapsele sunt micile spații goale dintre neuroni ce permit semnalelor electrice și chimice să treacă de la un neuron la altul.

4 Ar putea să pară că nu acord suficientă atenție în cadrul acestor pagini modului în care tiparele noastre de gândire, emoțiile, sentimentele și obiceiurile noastre de ruminare pot afecta în timp circuitele neuronale, precum și faptului că dezvățarea acestor tipare negative, prin practici cum ar fi terapia cognitiv-comportamentală sau antrenamentul mindfulness, poate modifica creierul, conducând la modificări sinaptice pozitive. Cititorii care au parcurs lucrările mele știu că am dedicat două cărți, Childhood Disrupted și The Last Best Cure, ultimelor cercetări din domeniul psihoimunologiei; în ele am analizat felul în care experiențele noastre de viață, traumele trecute, tiparele de gândire și obiceiurile mentale afectează profund creierul, sistemul imunitar și experiența emoțională curentă.

Capitolul 1

Neurobiolog din întâmplare

Primul lucru pe care îl vezi când intri în biroul din laboratorul lui Beth Stevens, din Boston, Massachusetts, unde aceasta lucrează ca profesor asociat de neurologie la Spitalul pentru Copii din Boston și la Harvard, este o tablă uriașă. În mijlocul acesteia e desenată de mână, în toate detaliile, o celulă microglială, redată cu un marker verde fosforescent. Din centrul sub formă de picătură al acesteia pornesc brațe ca niște tentacule iscoditoare, fiecare braț delicat indicând către o listă diferită, scrisă de mână, cu proiecte de cercetare ce au loc în momentul acesta în laboratorul lui Stevens, însoțite de termenele-limită, la fel de importante. Ingenios.

E aproape ora cinci după-amiază. Riley, fiica în vârstă de zece ani a lui Stevens, își termină de făcut lecțiile la biroul pentru copii așezat nu departe de cel al mamei sale. Părul lui Riley — aceeași nuanță de blond deschis ca al mamei — e prins frumos în două codițe. Riley își împinge ochelarii pe nas, se îndreaptă către tabla impresionantă și pune mâna pe un marker și pe burete. Ochii săi albaștri — de asemenea la fel ca ai mamei sale — strălucesc a năzbâtii.

„Riley, să nu ștergi tabla!“, spune Beth. Vocea sa mimează determinarea maternă. „Dacă o ștergi, se vor întâmpla tot felul de chestii ciudate!“

Tocmai atunci intră pe ușă Rob, soțul lui Stevens, ca să o ia pe Riley după școală. Mă salută cordial, apoi zâmbește poznaș indicând ceașca argintie de espresso de pe biroul lui Stevens. Din ceașcă încă răsar aburi.

„Păi da, tocmai mi-am mai făcut un espresso“, spunea ea, schimbând zâmbete cu soțul ei. Pe biroul ei se mai găsește o cană mare, pe care stau scrise cuvintele DEATH WISH COFFEE. Mă privește și ridică discret din umeri. „Astea sunt căni primite cadou din partea laboratorului. Destul de semnificativ, nu?“

Își sărută fiica și soțul de la revedere înainte de a-mi face un tur al laboratorului. Stevens e elegantă și are un aer proaspăt în rochia de culoarea măslinelor verzi și părul blond cu onduleuri, prins cu grijă la spate cu o clamă argintie. Îmi indică să mă uit sub birou, unde văd teancuri de articole științifice, înalte de-o șchioapă. „Lecturi obligatorii!“, spunea ea râzând. Deasupra biroului, pe un panou din

plută, sunt prinse fotografii ale fiicelor sale, Riley și Zoe, împreună cu mostrele favorite de artă preșcolară. Mai e acolo și o fotografie cu o casă pe o plajă, din Cape Cod, unde ea și Rob merg în vacanță de obicei. Stevens îmi arată o fotografie de care e evident atașată, în care apare ea, îmbrățișând o tânără femeie îmbrăcată în uniforma de absolvire. Amândouă afișează un zâmbet larg. „Este prima mea masterandă.“ Mai văd alături câteva colaje cu fețele a zeci de studenți și colegi cu care a lucrat în ultimii douăzeci de ani. „Când sunt stresată, privesc fețele astea și mă înveselesc“, îmi spune.

În holul biroului există un aparat de cafea, un cadou din partea ei pentru laborator. Îmi arată că aparatul „are două capete, așa încât doi oameni își pot pune cafea în același timp“. (Un coleg din domeniul științelor a descris-o cândva pe Beth Stevens ca fiind un fel de „espresso cvadruplu“. O descriere foarte potrivită.)[1]

Un platou cu fursecuri îi așteaptă pe copiii — ca Riley — care ar putea petrece câteva ore în laborator după școală, așteptând ca mamele lor să termine lucrul. (Da, mare parte din echipa lui Stevens e compusă din femei.)

Printre toate microscoapele și ecranele din laborator, zăresc un aparat pe care nu l-am mai văzut niciodată într-un laborator de biologie: un mini fierbător de bere. „Postdoctoranzii și studenții preferă să-și facă propria bere“, explică Stevens râzând. „Am numit-o microgliale[5].“

Laboratorul lui Stevens e un loc plăcut și chiar distractiv, plin de acțiune pe bază de cofeină. Azi, de pildă, 15 postdoctoranzi și studenți lucrează la diferite proiecte. Stevens mai conduce și o echipă mai mică, la Board Institute, un centru de cercetare biomedicală și genomică, dar primește și foarte multe cereri de participare la conferințe de neuroștiințe pe tot globul, pentru a împărtăși cu lumea descoperirile ei revoluționare despre micile celule pe care știința aproape că le-a uitat — microgliile.

Dar nu a fost mereu așa.

În multe sensuri, Beth Stevens a ajuns neurobiolog din întâmplare.

Studiind natura

Beth Stevens a crescut în micul oraș industrial Brockton, Massachusetts, un loc celebru pentru istoricul său de producție a

pantofilor. Tatăl ei era director de școală primară în centrul orașului, iar mama preda la o altă școală, mai aproape de casă. Cititul și exercițiile de aritmetică rezolvate la masa din bucătărie erau activități încurajate și susținute în casa lor. Stevens a devenit un șoricel de bibliotecă, la fel ca restul familiei sale, însă a manifestat și un fel de curiozitate mai practică.

Obișnuia să petreacă ore întregi în curtea din spatele casei, căutând sub pietroaie, urcând în copaci pentru a cerceta frunzele, recoltând seva plantelor cu unghiile și analizând insecte, încercând să înțeleagă mecanismele nevăzute ale lumii naturale.

Mai apoi, în școala gimnazială, când a venit momentul să participe la disecția de broaște la orele de biologie, pe care cei mai mulți elevi o detestă, Stevens nu a simțit nimic din ezitarea anxioasă a colegilor ei. „Nu-mi puteam imagina ceva mai interesant decât să vezi cum funcționează interiorul corpului unei broaște“, îmi spune, sorbind din espresso în timp ce stăm de vorbă de o parte și de cealaltă a biroului ei. După ziua aceea, „știu că s-ar putea să sune grețos, dar de fiecare dată când găseam o veveriță sau un oposum la marginea drumului — da, animale călcate de mașină, oribil! — le înțepam încet cu un băț, încercând să văd ce au înăuntru. Îmi doream să înțeleg cum le funcționează corpul și de ce au murit“.

Pentru Beth cea foarte tânără, a te uita în interiorul organismelor era cel mai important și interesant lucru din lume.

Însă în familia ei nu existau oameni de știință. Când citea despre câte un biolog care descoperise ceva nemaipomenit, era vorba, aproape invariabil, despre un bărbat. Crescând în orașul ei, avea sentimentul că era puțin ciudată — ea era altfel, cum se spune. „E clar că nu mi-ar fi trecut nicio clipă prin cap că pasiunile mele ar putea să ducă la o carieră“, își amintește cu nostalgie.

Dar lucrurile au început să se schimbe la liceu, când s-a înscris la un curs de pregătire avansată în biologie. Observându-i interesul, profesorul său i-a spus povești despre foste eleve care ajunseseră să facă cercetare. Profesorul respectiv mai lucra și într-un laborator medical, de unde aducea uneori diverse proiecte la clasă. „Puneam tot felul de substanțe în vasele Petri și le ardeam, iar eu mă gândeam, Wow, poți face o meserie din chestia asta?“, povestește Beth.

După absolvirea liceului, în 1988, Stevens a ales să studieze biologie și laborator medical la Northeastern University, în Boston, fiind sigură că avea să urmeze apoi școala medicală. Într-unul dintre semestre, a

făcut voluntariat într-un laborator de spital, unde a ajutat cercetătorii la identificarea sursei unei toxinfecții alimentare: Listeria monocytogenes, o bacterie care se găsește în mezelurile din comerț.

La finalizarea studiilor, a vrut să-și găsească locuri de muncă care să o ajute să-și construiască un CV, permițându-i totodată să studieze pentru admiterea la Medicină. Soțul ei, Rob Graham, pe atunci iubitul său, și-a găsit de lucru la Capitol Hill, în Washington, D.C. Stevens căuta să-și facă experiență de laborator, iar la periferia capitalei se găsea unul dintre cele mai mari și mai bune laboratoare din lume: Institutul Național de Sănătate.

Aceasta se întâmpla în 1993. „Ne-am mutat la Washington, iar eu m-am gândit că aș putea fi chelneriță vreo câteva luni la un restaurant Chili's de lângă Institut, până găsesc altceva", își amintește Beth. „În pauze, îmi dădeam șorțul jos și fugeam la Institut să verific panoul cu locuri de muncă și să-mi depun CV-ul." În timpul liber îi plăcea să citească reviste științifice și așa a citit despre „cazul straniu și fascinant al unei femei care avea o infecție parazitară în ochi", îmi spune. „M-am gândit că mi-ar plăcea nespus să lucrez în domeniul infecțiilor." Printre zecile de cereri de angajare, a depus una și pentru a lucra cu un laureat de premiu Nobel care studia bolile infecțioase și HIV.

După zece luni de căutări, Stevens a primit un telefon de la laboratorul HIV. I-au oferit postul de tehnician. Avea 22 de ani și, gândea ea, jobul viselor sale. „Dar tot atunci am mai primit un telefon — de la un om de știință la al cărui laborator nu depusesem cerere", adaugă ea oarecum amuzată.

La vremea aceea, neurobiologul Doug Fields punea pe picioare primul său laborator din cadrul Institutului. A sunat-o pe Stevens din senin. „Mi-a spus că-mi găsise CV-ul într-un teanc de cereri de angajare respinse la Institut." Acesta i-a explicat că studia tiparele de activare ale neuronilor și influența acestora asupra dezvoltării creierului[6].

„O carieră în neuroștiințe pur și simplu nu era una dintre opțiunile mele la vremea aceea", spune Stevens. În plus, pentru cineva fascinat de virusuri și boli infecțioase, subiectul părea mult mai puțin interesant decât HIV. Așa că a refuzat oferta lui Doug Fields.

Dar viața a luat o turnură neprevăzută. „M-am prezentat în prima zi de lucru la laboratorul HIV al laureatului Nobel, doar ca să aflu de la manager că avusese loc o înghețare a angajărilor; uitaseră să-mi spună că nu mai primisem postul", povestește Beth. „M-am întors acasă mai

demoralizată ca oricând. A doua zi mi-am pus pe mine din nou șorțul de chelneriță și m-am întors să servesc burgeri la Chili's. După un an de căutări, avusesem doar două oferte de job." Râde. „Și pe una dintre ele o refuzasem!"

Dar, cum rareori i-a stat în fire să abandoneze, Beth Stevens a conceput un plan trăsnit. „Eram prea mândră ca să-l sun pe Doug și să-l întreb dacă mai era valabil postul; știam că mi-ar fi fost prea rușine dacă mi-ar fi spus că nu mai era." Așa că Beth și Rob s-au așezat la masa din bucătăria micului lor apartament închiriat din D.C. și au sunat la laboratorul lui Doug. Rob a pretins că tocmai a absolvit biologia și că-și caută de lucru. Doug i-a pus câteva întrebări de natură tehnică lui Rob referitoare la experiența sa de laborator (inventată). Rob nota întrebările și i le întindea peste masă lui Beth: „Ce înseamnă asta?" Beth scria rapid răspunsurile și-i întindea foaia înapoi. La finalul convorbirii, Rob i-a spus triumfător lui Beth: „Încă mai are nevoie de laborant!"

Stevens a izbucnit în râs amintindu-și acel mic moment de prefăcătorie.

„Am așteptat încă două săptămâni, ca să nu bată prea tare la ochi, după care l-am sunat pe Doug ca să-l întreb dacă mai face angajări." Și, miraculos, adaugă ea, „mi-a oferit postul pentru a doua oară. Acceptarea ofertei lui a fost una dintre cele mai bune decizii din viața mea".

Febra laboratorului

Stevens a început imediat lucrul în laboratorul lui Doug Fields. Fields i-a cerut să se concentreze pe creșterea de mielină — o substanță albă și consistentă care înconjoară și protejează neuronii. „Am petrecut mai multe săptămâni citind și contactând oameni de știință care știau cum să crească mielină", spune ea. Când, într-un final, a reușit să creeze condițiile pentru ca mielina să crească în vasele Petri: „Era atât de frumos că nu-mi puteam lua ochii de la ea. Acela a fost momentul în care am intrat în joc; am luat microbul științei".

În timpul acesta, Fields încerca să identifice funcția unui tip de celulă implicată în dezvoltarea creierului, cunoscut ca celule Schwann. Celulele Schwann fac parte dintr-un grup de celule non-neurale din creier, puțin studiate, denumite celule gliale. La vremea respectivă, oamenii de știință erau de acord asupra faptului că celulele gliale

îndeplinesc un rol mai degrabă neinteresant în creier, pur și simplu susținând neuronii și sinapsele.

Fields era interesat de celulele Schwann deoarece, în dezvoltarea embrionară, acestea ajută la creșterea mielinei, ceea ce ajută apoi neuronii. În 1993, neuronii dețineau incontestabil rolul de vedete ale lumii științifice, deja de mai bine de un deceniu.[2] Neuronii erau responsabili de crearea a trilioane de conexiuni sinaptice, necesare individului pentru a gândi, simți, a-și aminti, a învăța, a iubi, precum și pentru toate intuițiile și percepțiile noastre.

Neuronii erau considerați principalii jucători în tot ce ține de dispoziția noastră, de sănătatea mintală și memorie. Celulele gliale erau echipa de rezerve; acestea aveau grijă de nevoile neuronilor, la fel cum anturajul unei vedete are grijă de mofturile acesteia.

Orice embrion este la început un ghem de celule stem. Apoi, pe măsură ce fătul se dezvoltă în pântec, celulele stem încep să se „diferențieze“ în tipuri de celule, creând diferitele organe și sisteme ale corpului uman. Unele dintre ele, de pildă, devin celule de cheratină, responsabile de creșterea părului și unghiilor. Alte celule stem devin celulele care stau la baza organelor, evoluând în țesutul inimii sau ficatului, de exemplu. Altele devin celule nervoase — cum ar fi neuronii din creier.

Mica familie de celule non-neurale din creier, cunoscute drept celule gliale, include patru tipuri de celule, printre care cele denumite Schwann. Acestea au diferite origini în cadrul dezvoltării, iar cercetătorii încă investigau diferitele lor roluri în cadrul creierului. Despre celulele gliale numite oligodendrocite, la fel ca despre cele Schwann, se știa că provin, în cadrul dezvoltării embrionului uman, din aceeași familie de celulele stem precum celulele nervoase; dar și că susțin creșterea mielinei. Un al treilea tip de celule gliale, astrocitele, provin din aceeași familie de celule stem ca neuronii și influențează dezvoltarea neuronilor și a sinapselor.

Însă exista și un al patrulea tip de celule gliale, despre care oamenii de știință nu erau câtuși de puțin interesați când venea vorba de funcționarea normală a creierului: microgliile.

„Oamenii pur și simplu nu considerau că celulele microgliale ar avea vreun rol important în ceea ce privește sănătatea și dezvoltarea creierului“, își amintește Beth. Mai mult, una dintre frustrările sale legate de creșterea de mielină în laborator și de alte experimente implicând vase Petri era aceea că vasele se contaminau adesea de

celule microgliale. „Microgliile mi-au distrus experimentele“, spune Stevens, zâmbind amuzată de această ironie. „Îmi intrau în culturi și pe lamele când încercam să analizez alte celule. Mereu mă trezeam mârâind în barbă, «Oh, nu se poate, iar microglialele astea afurisite.»“

Și nu era singura care disprețuia aceste mici celule. Într-o vreme în care finanțarea pentru cercetarea celulelor creierului era într-o ascensiune la NIH, microglia era acel tip de celulă care pur și simplu nu exista pe radarul cercetătorilor în neuroștiințe. Iar dacă se întâmpla să auzi pe cineva vorbind despre microglie, de obicei era ca să o înjure, la fel ca Stevens.

Oamenii de știință știau, practic, două lucruri despre această celulă: că e foarte mică (de aici particula „micro“ din nume) și foarte plictisitoare[7]. Microglia părea să aibă o unică responsabilitate: degajarea neuronilor morți. Și eliminarea unor celule ce mor în mod natural, pe măsură ce avansăm în vârstă. Gunoierii umili ai creierului. Niște roboței având sarcina de a face curățenie. Punct.

Totuși, Stevens era uimită de faptul că acești mici îngrijitori enervanți reprezentau un procent cu adevărat ridicat din populația creierului — mai mult de zece la sută din total. Însă, în ciuda numărului lor mare, puțini oameni de știință investiseră timp observându-le activitatea, așa încât nimeni nu înțelegea cu adevărat ce făceau aceste celule minuscule. „Era o zonă foarte misterioasă în neuroștiințe“, spune ea.

Stevens a înregistrat aceasta între notițele sale mentale și apoi și-a îndreptat curiozitatea în alte direcții.

Între timp, încă plănuia să meargă la Medicină. Într-o zi, văzând-o studiind pentru testele MCAT, Fields i-a spus că va trebui să găsească pe altcineva după ce ea va începe studiile. „Mi-am dat seama că nu voiam să cedez locul altcuiva“, spune ea. „Mă încânta mai mult ideea de-a examina viața la microscop, decât de-a examina pacienți într-o clinică.“

Mai mult, Stevens credea că munca pe care o făceau acolo avea potențialul de-a conduce într-o bună zi la „o nouă înțelegere a evoluției bolilor“, poate chiar la metode de-a „preveni sau trata boli“. Și-a retras cererea de înscriere la Medicină și a devenit șefa de laborator a lui Fields. Apoi, în 1994, cu susținerea acestuia, a început să lucreze la un doctorat în neuroștiințe la Universitatea din Maryland, în vecinătate.

Au fost nopți în care, după ce efectua experimente, avea grijă de laborator și scria la teza de doctorat, Stevens, presată la maximum de lipsa timpului și preocupată de supravegherea proiectelor sale de laborator, își făcea „un pătuț din cârpe și halate direct pe podeaua sălii de ședințe, așa încât să pot verifica imediat progresul experimentelor“.

În 2003, la aproape zece ani după ce s-a alăturat laboratorului lui Fields, Stevens și-a luat doctoratul în neuroștiințe.

Îngrijitorul sub acoperire

În 2004, Stevens a fost invitată să-și facă studiile post-doctorale în laboratorul altui biolog de frunte din domeniul celulelor gliale, Ben Barres, de la Stanford. Se poate spune că Barres era liderul cercetătorilor din domeniul celulelor gliale. La vremea respectivă, acesta era interesat de astrocite și de modul în care acestea influențează neuronii. Dar devenise și el intrigat de aceeași întrebare cu privire la activitatea microgliei în creier. Interesele lui s-au aliniat de minune cu cele ale lui Beth. Dincolo de aceasta, din punct de vedere profesional, venise momentul să facă un salt — a rămâne în același loc pentru studii post-doctorale era, după cum a spus un alt cercetător, „suicid pentru carieră“ — așa că Beth și Rob, căsătoriți de-acum, și-au făcut bagajele și au traversat țara către Palo Alto, California.

Cam pe atunci, cercetătorii au dezvoltat o nouă metodă eficientă de a investiga creierul și a prelua imagini în mișcare la rezoluție înaltă, mărind imagini ale celor mai mici celule la dimensiuni vizuale gigantice. Un cercetător venit în vizită la laboratorul lui Barres în același an a ținut o prelegere în cadrul căreia a arătat un minunat set de studii de imagistică ce ofereau o viziune mult mai bună a celulelor cerebrale decât orice văzuse Beth Stevens până atunci[8].

„Aceste studii de imagistică au arătat, pentru întâia dată, microglia în acțiune“, își amintește Beth. „Deodată, puteam să vedem microglia în creier; a apărut acest instrument vizual nou care ne permitea să o vedem.“ Stevens se ridică de la birou, unde stăm de vorbă, și își împinge scaunul către un computer pentru a-mi arăta o parte din primele imagini ale microgliei. Se apleacă spre monitor și-mi arată cu partea cu radieră a creionului pe care-l ține în mână dansul microgliei unduitoare în creier. Imaginea îmi amintește de Calea Lactee — dacă

stelele ar străluci în verde și s-ar mișca deliberat în grupuri mari pe fundalul cerului negru.

„Prima oară când am văzut asta, am rămas încremenită“, spune Beth. „Vedeam toate aceste celule microgliale de un verde aprins, care parcă se mișcau pur și simplu prin creier“, adaugă[9]. „Erau foarte active. Iar în clipa în care se producea o vătămare în creier, ca o leziune, microglia își trimitea protuberanțele ca niște brațe la locul accidentului. Mă tot gândeam, Wow, ce fac celulele astea mici? Sunt atât de dinamice! Sunt peste tot! Nicio altă celulă din creier nu poate să facă asta. Cum am putut să ignorăm atâta vreme aceste celule?

O origine comună

Între timp, tot mai mulți oameni de știință începuseră să fie curioși față de microglii.

Cercetătorii de la Facultatea de Medicină Mount Sinai din New York și-au pus întrebarea: când apare pentru prima dată microglia în dezvoltarea embrionului? Foarte devreme, după cum s-a constatat ulterior. Microglia se dezvoltă din aceeași familie de celule stem din care se dezvoltă armata de celule albe ale sistemului imunitar și celulele limfatice. Doar că, în loc să stea în sânge precum celulele albe, în cea de-a noua zi de gestație, microgliile călătoresc din sânge în creier — unde se stabilizează și rămân până la sfârșitul vieții omului.[4]

Cu alte cuvinte, microgliile și celulele albe au o origine comună. Deși veri primari în rândul forțelor de ordine ale sistemului imunitar, microglia locuiește într-un organ despre care multă vreme s-a crezut că este absolut intangibil de către sistemul imunitar al organismului[10]. E adevărat că celulele albe nu au acces la creier — nici nu au nevoie, întrucât zona e patrulată deja de verișoarele lor, microgliile.

Oamenii de știință înțelegeau acum că microgliile funcționează ca niște celule albe în cadrul creierului.

Stevens a început să privească mai atent microgliile. Micuțele celule erau absolut fascinante când le priveai de-aproape.

Sub lupa microscopului de mare rezoluție, celulele microgliale individuale semănau cu niște crengi elegante, având multe ramificații

zvelte. Crengile se învârteau neîncetat în creier, explorând și căutând fie și cel mai mic semn de tulburare a ordinii. Când trecea prin dreptul neuronilor, microglia își întindea și retrăgea micile protuberanțe, precum brațele, pipăind fiecare neuron, ca și cum ar întreba Totul în regulă aici? Totul bine sau nu? — așa cum ar palpa un doctor abdomenul unui pacient ori i-ar verifica reflexele lovindu-i genunchii și coatele.

Și încă atât de repede. „Nu văzusem niciodată o celulă să se miște atât de deliberat", își amintește Beth. „Nu doar că reprezintă zece la sută dintre celulele creierului, dar patrulează neîncetat, chiar în momentul ăsta, când noi stăm de vorbă", îmi explică. „Dacă cititorii sunt tot mai interesați pe măsură ce citesc acum, microglia se mișcă și mai repede! Misiunea lor e să supravegheze creierul. Imaginează-ți că aceste mici celule se află peste tot în creierul tău, verificând neîncetat. Cum o duce neuronul ăla? Dar sinapsa ailaltă? Circuitul ăla? Oh, la naiba, e ceva în neregulă acolo — să mergem să vedem care e problema!"

Stevens a fost fermecată de micuții dansatori. „Nu există o altă celulă în creier care să fie capabilă să se miște, să detecteze modificări neînsemnate și să răspundă — ceea ce pe mine deja mă fascinează. Unde mai pui că microgliile sunt construite pentru asta."

În laboratorul lui Ben Barres, Stevens lucra deja la un proiect de ultimă oră în care examina modul în care sinapsele sunt cosmetizate și sculptate, astfel încât să formeze un creier sănătos în cadrul unei evoluții sănătoase. Mai exact, ea și Barres încercau să înțeleagă rolul pe care o anumită moleculă imunitară cunoscută drept complement l-ar putea juca în toaletarea sinapselor în creierul aflat în dezvoltare.

La vremea respectivă, după cum știau oamenii de știință, complementul juca un rol incredibil de important în corp. Când o celulă moare într-un organ ori când există un patogen, o substanță străină ori un microorganism care nu ar trebui să se afle în corp, moleculele complement îl etichetează imediat, pentru a fi ulterior înlăturat. După care, celule imunitare — mai precis, un tip de celule albe cunoscute drept macrofage (din termenul grecesc pentru „mari mâncători") — văd eticheta, înghit celula sau patogenul și îl înlătură.

Aceste macrofage joacă la nivelul corpului și un rol important în inflamații, precum și în boli fizice, în special cele de natură autoimună. Când se activează, pot împroșca o mulțime de chimicale inflamatorii ce pot produce vătămări semnificative. În boala autoimună, de pildă, uneori duc prea departe eforturile de distrugere a patogenilor, începând să afecteze țesutul. Asta se vede în artrita

reumatoidă, unde celulele imunitare macrofage distrug cartilagiul.[5]

Dar nu se credea că un complement ar putea juca un rol în sănătatea creierului și dezvoltarea normală a acestuia. Potrivit teoriei prevalente în medicină, creierul nu este un organ imunitar, astfel că ar fi fost puțin probabil să existe celule imunitare asemănătoare macrofagelor la nivelul creierului. Stevens și Barres nu erau siguri ce anume provoca dispariția sinapselor.

Cu toate acestea, cei doi oameni de știință au propus ipoteza conform căreia, într-un mod pe care încă nu-l cunoșteau, complementul juca un rol în determinarea eliminării anumitor sinapse în cursul dezvoltării normale, în vreme ce altele rămân la locul lor.

Pe măsură ce fătul crește în pântec, creierul aflat în dezvoltare produce mult mai multe sinapse decât sunt necesare. Sinapsele suplimentare trebuie înlăturate, astfel încât să fie atinsă întocmai conectivitatea sinaptică care permite funcționarea complexă a minții umane. În timpul procesului de toaletare sinaptică, unele subseturi de sinapse sunt eliminate, iar altele conservate, ba chiar întărite. La fel ca în horticultură, toaletarea e un lucru bun; creierul nu se poate dezvolta corespunzător în lipsa acesteia.

Imaginați-vă un copac care produce neîncetat crenguțe, ajungând atât de copleșit de creștere că nu poate susține o viață sănătoasă. Copacul se va răsturna sau se va usca. Același lucru e valabil în cazul pletorei de sinapse ce se formează în timpul dezvoltării embrionare.

Beth Stevens și Ben Barres se întrebau: poate că moleculele complement etichetau și trimiteau semnale de „mănâncă-mă“ din direcția acestor sinapse suplimentare, iar sinapsele excesive erau distruse — la fel cum moleculele și țesuturile etichetate de moleculele complement erau distruse de macrofagele sistemului imunitar? Poate că aceasta era calea prin care un creier sănătos, normal, era modelat cu succes în tipul dezvoltării?

Cei doi și-au propus să demonstreze că lucrurile într-adevăr așa stau — ceea ce au și făcut. Sinapsele marcate de către complement trimiteau un semnal de tip „mănâncă-mă“ și, ce surpriză, tocmai aceste sinapse dispăreau ulterior din creier.[6] Gândiți-vă cum selectați și etichetați e-mailurile pe care vreți să le ștergeți din căsuța poștală. Programul din spatele căsuței poștale recunoaște etichetele, așa că e suficientă o apăsare pe simbolul în formă de coș de gunoi și bum!, au dispărut mesajele. Ceva similar au observat Beth Stevens și Ben Barres că se întâmpla cu sinapsele etichetate de complement.

Influenta lor lucrare a apărut în 2007, făcând valuri în lumea științifică. Dar pentru Stevens, această descoperire răspundea doar la una dintre multiplele sale întrebări. Care erau mecanismele de tip cauză și efect active aici? Ce anume intervenea fizic în dispariția sinapselor etichetate? Era posibil ca microglia să fie implicată în acest proces care determină în chip atât de decisiv funcționarea creierului de-a lungul vieții? Să fi fost microglia vinovatul, macrofagul suprem al creierului, care răspunde la semnale de tip „mănâncă-mă“ și se ocupă cu toaletarea circuitelor cerebrale când fătul e încă în uter?

Și, la fel de important, gândea Stevens, această toaletare poate lua turnuri greșite?

În ceea ce o privește, aici s-a produs un alt salt esențial. Beth Stevens se întreba: ce ar fi dacă acest proces nu s-ar produce doar pe parcursul dezvoltării, ci ar putea fi cumva reactivat din greșeală mai târziu, conducând la eliminarea și distrugerea unor circuite cerebrale și a unor sinapse dezirabile și necesare — facilitând apariția bolii la vârste înaintate sau chiar la maturitate? Era oare posibil ca aceste mici celule microgliale, aparent iritante și inutile, să îndepărteze sinapse esențiale din creierul adult? Era posibil ca o celulă imunitară — una pe care medicina a desconsiderat-o în totalitate atâta vreme — să decidă care circuit cerebral trebuie păstrat și care trebuie înlăturat, dirijând și calibrând neîncetat sănătatea creierului nostru?

În anii în care Beth Stevens a fost ocupată cu investigarea acestor întrebări și în pragul descoperirii care avea să modifice programele de studii ale facultăților de medicină, pacienții, la fel ca doctorii și psihiatrii lor, nu au știut nimic despre aceste uimitoare evoluții științifice în înțelegerea creierului uman.

Printre acești pacienți se numără și Katie Harrison, care în 2008 (anul în care Stevens își încheia studiile post-doctorale cu Ben Barres) își finaliza doctoratul în sociologie și se lupta cu simptome psihiatrice devastatoare care aveau, în varii măsuri, să-i deraieze viața de tânără femeie, de profesionistă și mamă.

5 Denumire amuzantă obținută prin contragerea a două cuvinte: microglia și ale (bere englezească). (N.red.)

6 Pe atunci, Fields studia efectul de regularizare al activării neuronale asupra expresiei și dezvoltării genetice neuronale.

7 Microglia a fost denumită și descrisă pentru prima oară la începutul

anilor 1900, de către Pío del Río Hortega, elev al lui Santiago Ramón y Cajal, considerat a fi fost primul cercetător în neuroștiințe din lume. Când le-a observat întâia oară, Hortega a denumit aceste celule microglia, grupându-le împreună cu celelalte trei tipuri de celule glia. Ulterior, în decursul secolului XX, oamenii de știință au analizat mai îndeaproape microglia și rolul acesteia în leziunile cerebrale și în infecțiile care vizează în mod direct țesutul cerebral, cum ar fi meningita. Margaret M. McCarthy, doctor, cercetător și profesor de neuroștiințe la Facultatea de Medicină a Universității din Maryland, se exprima astfel: „Microgliile intrau în discuție doar în contextul leziunilor, sau în raport cu meseria lor de albinuțe, altfel fiind considerate «amorțite», adică celule inerte, ce devin active doar în momentul producerii unei răni“. Nimeni nu se gândea la microglii în termeni de funcționare sănătoasă a creierului sau de dezvoltare cerebrală normală.

8 Dr. Axel Nimmerjahn este cel care a susținut prelegerea, de asemenea elev al lui Ben Barres. Nimmerjahn a fost unul dintre primii oameni de știință care a reușit să localizeze imagistic microglia într-un creier de șoarece viu. După spusele lui Stevens, era ceva „epocal“ în studiul microgliei.[3]

9 Deși în imagini pare că celulele însele se întrec și se răsucesc în creier, în realitate, în termeni strict științifici, este vorba despre ceea ce specialiștii numesc „procese“ microgliale, ce lasă impresia mișcării. Mai simplu explicat, celulele microgliale nu se mișcă. De fapt, microgliile se distribuie în creier așa încât să poată monitoriza diferite secțiuni minuscule ale acestuia. Când își întind brațele lungi pentru a verifica neuronii, microgliile verifică doar neuronii dintr-o anumită arie, iar brațele lor fine și alungite se întind și se retrag foarte rapid. Similar cu felul în care neuronii transmit semnale prin sinapse, fără a se mișca ei înșiși.

10 Conform lui Margaret McCarthy, termenul de microglia folosit de Río Hortega a fost o denumire greșită, ținând cont de faptul că microglia este într-adevăr o celulă imunitară, pe când celelalte celule glia au origini complet diferite, făcând parte din sistemul nervos. După cum spune McCarthy, „Microgliile nu sunt cu adevărat celule glia. Nu sunt celule nervoase, ci imunitare. Sunt o entitate terțiară — parte a sistemului imunitar“.

Capitolul 2

„Trei metri într-o fântână de zece“

În ultimul său an de studii, cu puțină vreme înainte de finalizarea doctoratului în sociologie, Katie Harrison a ajuns la fundul gropii negre în care simțise în cea mai mare parte a vieții sale adulte că alunecă.

Nervii i se șubreziseră atât de tare după eforturile de a-i face pe plac coordonatorului lucrării sale de doctorat, încât Katie începuse să-și imagineze uneori că vedea și auzea lucruri stranii. Într-o zi, când se întorcea de la cumpărături în mica sa garsonieră, a scăpat pe jos o pungă cu mini-morcovi. Punga s-a rupt și morcovii s-au împrăștiat pe linoleum. Privindu-i, Katie a crezut pentru un moment că vede gândaci portocalii târându-se prin toată bucătăria.

Cam în aceeași perioadă, o tot deranja muzica dată tare la vecinul de pe palier. Până a mers și a bătut la ușa lui: „Hei, poți da muzica un pic mai încet?“

„Dar nu ascult muzică!“, i-a răspuns acesta.

A doua oară când i-a bătut la ușă, omul a țipat la ea: „Gata, nu mai bate la ușa mea, femeie — ești nebună! Du-te și te caută!“

Katie, care avea deja un diagnostic de tulburare depresivă majoră în facultate, i-a povestit cele întâmplate terapeutei sale. Aceasta i-a explicat că, atunci când nu e tratată adecvat, depresia le poate provoca pacienților halucinații vizuale și auditive: rezultatul activării eronate a circuitelor creierului. Katie a mers și la psihiatru, care i-a mărit doza de medicație pe care deja o lua pentru depresie. Dar a adăugat cocktailului farmacologic și un stabilizator de dispoziție.

Halucinațiile s-au domolit curând, dar Katie se simțea la fel de copleșită de anxietate și trăia cu un sentiment difuz de neajutorare, punctat de episoade recurente de panică.

Era anul 2008, iar ea avea 34 de ani.

Zece ani mai târziu, sunt față în față cu Katie Harrison, la o cafenea din Arlington, Virginia. Ni s-a oferit o masă în capătul restaurantului, dar când mergem să ne așezăm, observ că fața lui Katie e albă și

rigidă.

„E totul în regulă?“, o întreb.

„Nu pot sta aici“, îmi spune. „N-o să rezist nici cinci minute aici.“ Vocile clienților, clinchetul cestilor și farfuriilor și freamătul chelnerilor sunt prea mult pentru ea. „Lumea mea a devenit foarte îngustă“, explică Katie. „Restaurantele nu fac parte din ea.“

Ieșim înapoi afară și ne așezăm la o masă liniștită de pe terasa restaurantului, departe de vacarm. Vântul adie destul de rece, dar Katie mă asigură că preferă să-i fie frig decât să stea panicată.

Apoi începe să-mi povestească câte ceva despre viața sa actuală. E mamă singură, are o fată și un băiat, dar mai are de luptat cu schimbările de dispoziție și cu anxietatea. Îmi povestește despre o dimineață recentă, când s-a trezit dintr-odată imobilizată de o senzație de groază absolută.

În timp ce-mi vorbește, lumina strecurată prin crengile copacilor se joacă pe fața și pe buclele părului ei auriu deschis. Însă ochii săi sunt mohorâți. Deși scânteile de lumină ar fi trebuit să strălucească în oglinda ochilor săi, aceștia nu sclipesc, ca și cum cineva i-ar fi umplut cu mocirlă.

Când s-a trezit în acea dimineață recentă, afară ploua intens, îmi povestește. Stătuse trează toată noaptea, consumată de griji față de tot felul de lucruri, până ce lumina a început să se strecoare printre jaluzele, odată cu promisiunea unei minime ușurări. Dar când a auzit ploaia, s-a simțit de îndată bolnavă; gândul la tot ce ar putea să meargă prost cât își duce copiii la școală i-a strâns stomacul ca o menghină.

Dacă sunt alunecoase drumurile?, s-a gândit. Dacă centura nu e bine pusă? Dacă nu mă grăbesc, vom întârzia! Ce vor crede profesorii? Nici măcar părul nu mi l-am pieptănat, atât sunt de obosită… la cât sunt de obosită, poate fac accident… e mai sigur să rămân acasă…

La fel ca de atâtea ori, această anxietate a cuprins-o fulgerător, ca o boală fizică.

A trebuit să-și mobilizeze și ultima picătură de energie psihică pentru a reuși să o trezească pe Mindy, fiica sa de opt ani, să-i dea să mănânce fulgii de ovăz, să o îmbrace cu haina de ploaie, să o ducă afară și să urmărească cum se urcă în autobuzul școlar.

Acum trebuia să-l ducă la școală pe Andrew, și-a spus ea. Era „Ziua de lectură“, o zi specială în care Andrew avea să citească unu la unu împreună cu directorul școlii. Băiatul iubea această zi. Katie putea să-l ducă la școală, nu-i așa?

Această anxietate nocivă nu era nicidecum o noutate pentru ea. De cele mai multe ori, o speria combinația dintre posibilitatea pierderii și cruzimea aleatorie a naturii. Pe când era adolescentă, intra în panică de fiecare dată când părinții săi veneau târziu acasă, crezând că au murit. Într-o zi la școală, la ora de îngrijire medicală, a leșinat când asistenta le-a arătat cum să sugă veninul din mușcătura de șarpe. Când i se lua sânge, vomita sau leșina. Părinților săi li s-a spus că fata suferă de „fobie la răni sângeroase“. Când a ajuns la un colegiu din Ivy League, Katie suferea deja de claustrofobie și prefera să folosească scările și nu liftul, spunându-le colegilor că o face „pentru mișcare“.

Acum, mamă singură, divorțată, hotărâtă să fie cea mai bună variantă a sa pentru copiii săi, încerca un nou cocktail de medicamente. Încercase și terapia cognitiv-comportamentală; consiliere; EMDR — terapie prin desensibilizarea mișcării globilor oculari și reprocesare — în care terapeutul îi cere clientului să-și mute privirea în sus și-n jos rapid în timp ce se gândește la experiențe dureroase din trecut, pentru a disipa reacțiile de stres asociate cu acele amintiri; dar și terapia experienței somatice, în cadrul căreia pacienții învață să se concentreze pe senzațiile pe care le percep în corp, să se alinieze acestora și să observe ce emoții iau naștere mai apoi. A încercat biofeedback și acupunctură, căutând să relaxeze durerile musculare intense de la nivelul umerilor și gâtului. „Psihiatrul meu m-a testat chiar și pentru deficiență de neurotransmițători și vitamine și mi-a pus pe rețetă încă vreo șase suplimente“, îmi spune Katie, cu o voce seacă, aproape monotonă. Acum merge și la un specialist în medicină integrativă, iar recent a fost diagnosticată cu Hashimoto, o boală autoimună în care sistemul imunitar atacă din greșeală tiroida. Katie face tot ce-i stă în putință pentru a se „auto-îngriji“. Face un pic de alergare ușoară în fiecare dimineață, pentru a se pune „în mișcare“, mănâncă o dietă paleo curată și folosește materiale audio de meditație care o ajută să stea liniștită, să respire și să-și potolească mintea.

Dar, în ciuda tuturor acestor eforturi, într-o dimineață precum cea pe care tocmai mi-o descrisese, la patruzeci și cinci de ani, Katie a simțit, după cum spune chiar ea, că „am la fel de mult control asupra anxietății mele cât are un epileptic asupra crizelor sale“.

„Eram încremenită. Priveam ploaia prin geamul ușii de la intrare.“ Picăturile de ploaie păreau să confere întregii lumi de dincolo de

pragul casei ei un lustru ireal, atomizat, impresionist. „Gândul de a ieși pe ușă și a păși în lumea aceea era copleșitor“, își reamintește Katie. „Nu știam cum aveam să-l pot duce pe Andrew la grădiniță, să-l conduc până la clasă sau să-l iau de acolo la finalul programului.“ Dar a încercat să nu se oprească. A îngenuncheat pentru a-l ajuta pe Andrew să se îmbrace. Fiul ei stătea în semicercul brațelor mamei sale privindu-i intermitent figura, de parcă micuțul ar fi încercat și el să se asigure că mama lui era în regulă. Katie l-a ademenit să iasă din pijamaua cu imprimeuri și să-și tragă pantalonii.

Apoi a remarcat că ploaia se întețise. Își simțea grele toate celulele corpului și creierului. Se simțea bizar, copleșită totodată de o senzație de inerție zdrobitoare. Senzația aceea familiară se întindea în interiorul ei ca vopseaua în apă. Ca și cum ar fi luat un drog urât. Au început să-i tremure degetele.

„Mama nu se simte bine“, i-a spus lui Andrew, alunecând pe lângă el, cu cămașa băiatului încă în mâini. „O să stăm acasă azi și o să fim liniștiți, da?“ I-a spus că poate să se joace pe iPad în acea dimineață — un răsfăț special — și a mutat televizorul pe PBS.

Nu a reușit nici să sune la școală cu o scuză pentru absența lui Andrew fără să cadă în explicații incoerente, însoțite de lacrimi. Oricum, ce motiv să le dea; se gândea: Bună, sufăr de depresie și anxietate și iau medicație și merg la terapie, dar azi nu mă simt suficient de bine pentru a conduce?

„Mă simțeam jalnic și îmi era așa de rușine“, îmi spune, amintindu-și.

Andrew s-a jucat pe iPad, așezat lângă mama sa, care a plâns tăcut în pat, subjugată de un val de mâhnire față de o viață pierdută în mod inexplicabil.

Și-a amintit toate momentele în care și-a dezamăgit copiii. Cu câteva luni mai înainte, a trăit un episod în care s-a simțit brusc copleșită de jenă în timp ce stătea la rând să o ia pe Mindy, elevă în clasa a treia, de la școală. Își amintește că „celelalte mame plănuiau ședințe de joacă cu copiii“. A realizat, cu forța neașteptată a unui contracurent, că era singura de acolo care „nu știa pe nimeni“. Viața sa, spune ea, „devenise atât de limitată; toată energia mea era canalizată spre a supraviețui, a gestiona depresia, a mă târî de la o zi la alta“.

În după-amiaza aceea, sentimentul de disconfort a escaladat rapid într-un bine-cunoscut atac de anxietate. În astfel de momente, îmi

spune, „e ca și cum ai privi prea mult timp în soare. E greu să vezi sau să gândești. Mintea mea e paralizată“.

„Eram vag conștientă că urmează atacul de panică, așa că m-am dus într-o clasă goală și am început să respir“, își amintește.

O altă mamă, observând neplăcerile prin care trecea Katie, a urmat-o. „Eram deja într-un stadiu avansat de hiperventilație, că cealaltă mamă s-a speriat și a fugit după asistenta școlii. A crezut că sufăr un infarct.“

În dimineața petrecută în dormitor, când nu s-a simțit în stare să-l ducă pe Andrew la grădiniță, a dormit și s-a odihnit, după care a rugat o vecină să-i ia fata de la școală. A doua zi s-a simțit un pic mai bine. Mai curajoasă. L-a dus pe Andrew la grădiniță. Când a intrat cu el pe ușa clasei, ambele educatoare au venit să-i salute, cu figuri vizibil îngrijorate.

„Ne-a părut atât de rău că Andrew nu a putut fi aici ieri, pentru ziua lui specială!“, a spus una dintre ele, gravitând în jurul lor. „E totul în ordine?“

„Ce păcat că a ratat Ziua Lecturii!“, a intervenit și asistenta educatoarei. „De ce nu a putut veni?“

Katie s-a străduit să ofere un motiv rezonabil. A simțit mânuța caldă a lui Andrew strângând-o pe a sa, în mijlocul clasei de grădiniță. De jur-împrejur, pereții erau decorați cu desenele palmelor copiilor și picturi făcute cu degetele: fețe zâmbitoare, soarele strălucitor, familii de personaje liniare ținându-se de mâini. Își simțea inima pulsându-i în vene. „Nu am putut veni ieri!“, a răspuns într-un târziu.

Sala a amuțit pentru o clipă.

„Educatoarele m-au privit ca și cum aș fi fost cea mai jalnică mamă din lume“, spune Katie. La fel și alte câteva mame care au auzit conversația în timp ce-și sărutau copiii de la revedere.

Katie l-a sărutat pe Andrew pe frunte și s-a făcut nevăzută.

Apoi, îmi spune, în timp ce conducea prin suburbiile din nordul Virginiei, o mie de gânduri îi zburau prin cap. În primul rând, rușine. Dar și furie. „Cum le descrii oamenilor care nu au trecut niciodată prin asta, ce simți când trăiești într-un atac de panică permanent?“, mă întreabă. Simt efortul și determinarea de care are Katie nevoie

pentru a-și alege cuvintele, propozițiile, punctele și pauzele, la care să mai adauge și câte un zâmbet ocazional, dar care să nu pară forțat.

Știa, mi-a spus, că „dacă aș fi spus că nu am putut suna pentru că mi-am rupt încheietura mâinii, m-ar fi întrebat «Cum să te ajutăm?» Dar dacă aș fi fost onestă și aș fi recunoscut că sufăr de depresie și anxietate, educatoarele și mamele ar fi decis că sunt nebună“.

Și, mai spune Katie, „Am luat de mult decizia că prefer ca oamenii să creadă că «nu sunt o mamă bună», decât inadecvată din punct de vedere psihic. Mi-e mai simplu așa, deoarece eu știu în inima mea că sunt o mamă bună — în majoritatea zilelor, adică, îmi dedic toată energia fericirii copiilor mei —, dar în punctul ăsta deja nu mai știu. Dacă sunt nebună cu adevărat? Și ceilalți află?“

Doctoratul în sociologie și, mai târziu, diploma în asistență socială — Katie a lucrat pe post de consilier la o clinică de cardiologie — i-au oferit o perspectivă de interior asupra felului în care sunt adesea priviți pacienții cu dificultăți psihice intratabile. Katie știa că putea fi considerată unul dintre pacienții cunoscuți în lumea medicinii psihiatrice drept „evoluție nefericită“.

În realitate, ea chiar s-a făcut mai bine. A făcut progrese în ultimul deceniu. Modeste. Sutele de ore de consiliere și nenumăratele antidepresive și suplimente prescrise au funcționat. A avut parte de zile și luni bune. Într-o vreme încă s-a simțit suficient de bine încât să facă muncă voluntară la școală. „În zilele bune, pur și simplu încerc să absorb totul, să rămân pasivă, să lucrez cu fiul și fiica mea la un proiect artistic, să fac dinozauri din lut, să-i ascult pe copii râzând.“

Katie simte, în interiorul ei, că e capabilă să trăiască viața aia. „Dar nici nu știu ce altceva să încerc“, spune, cu un râs autoironic.

Deceniul de efort de vindecare, admite, „mi-a permis să urc trei metri într-o fântână de zece, dar nu să ies din ea. Ceea ce mă face să mă întreb, ce anume se petrece în creierul meu, din moment ce în ciuda epuizării tuturor abordărilor medicale și de minte-corp, tot nu pot ieși din abisul ăsta?“ Îi curg lacrimi. Și le șterge aproape furioasă înainte să i se prelingă pe obraji.

Îmi amintesc de cuvintele cu care Van Gogh îi descria fratelui său depresia: „Te simți ca și cum ai fi legat de mâini și de picioare pe fundul unei fântâni adânci și negre, întru totul neajutorat“.[1]

O frică fără nume

Pentru cei afectați de tulburări mintale, a explica profunzimea suferinței lor celor neafectați de asta a reprezentat dintotdeauna un travaliu semnificativ. Iar dificultățile pe care comunitatea medicală le-a întâmpinat în înțelegerea suferinței din perspectivă biologică cu siguranță nu au ajutat prea mult.

Cuvântul melancolie începe să apară în limba engleză încă de pe la 1303.[2] În Evul Mediu, se considera că melancolia e provocată de un exces al bilei negre, o umoare organică ce ar fi fost secretată de organele corpului. În secolul al XIX-lea, medicii victorieni au început să se refere la anxietate și depresie prin „neurastenie", la bărbați; „isterie", la femei. Neurastenia era caracterizată de dureri fizice și anxietate non-isterică. Isteria era caracterizată printr-un comportament bizar, dramatic și tulburător. Principalul remediu, în cazul ambelor afecțiuni[11], consta în repaus, adică pacienții să evite orice tip de activitate fizică sau psihică.

Spre finalul anilor 1800, melancolia era adesea numită „febra creierului" — o perioadă de timp în care pacienții nu pot funcționa normal din pricina nervozității ori ca urmare a unui eveniment traumatic[12].

Mai apoi, acum aproximativ un secol, un psihiatru de origine elvețiană de la Johns Hopkins a formulat termenul de „depresie".[3] Cuvântul s-a impus, deși, așa cum spune William Styron în memoriile scrise în anii 1990, Darkness Visible, „depresie" pare să fie „un cuvânt prea slab pentru o boală atât de severă[4]… lăsând să se întrevadă prea puțin din malițiozitatea intrinsecă a bolii și împiedicând, prin insipiditatea sa, o mai generală conștientizare a oribilei intensități la care poate să ajungă această boală atunci când e scăpată de sub control".

Pe repede înainte către vremea în care Katie își făcea ultimii ani de studiu, anxietatea și depresia erau de-acum considerate în mod clar tulburări de natură neurochimică — mai precis tulburări legate de serotonină și dopamină. Antidepresivele[13], precum Prozac, Paxil, Zoloft și Lexapro, au monopolizat atenția în psihiatrie. Tratamentul s-a învârtit în jurul identificării farmaceuticelor potrivite pentru orice deficit chimic cerebral al pacienților, creierul devenind laboratorul de experimente al psihiatrilor bine intenționați, porniți în căutarea cocktailurilor de medicamente care să dea cele mai bune rezultate.

Acolo unde era nevoie, erau adăugate și medicamente care să combată efectele secundare ale antidepresivelor și stabilizatorilor: oboseala, creșterea în greutate, lentoarea, ceața psihică.

În 2013, Thomas Insel, directorul de atunci al National Institute of Mental Health (NIMH)[14], a anunțat o schimbare de paradigmă, însoțită de una de statut, în felul în care clinicienii trebuie să abordeze și să trateze anxietatea, depresia și tulburările de dispoziție. Date fiind progresele în neuroștiințe, a argumentat acesta, era limpede că tulburările sănătății mentale sunt tulburări biologice izvorâte din modificările circuitelor cerebrale și ale structurii neuronale.[6] Conform noului statut emis de NIMH, identificarea căilor de tratare a modificărilor de circuit care stau la baza tulburărilor mentale trebuie să reprezinte acum principala țintă de tratament a clinicienilor. Cercetările au arătat în mod clar că în cadrul multor tulburări cerebrale, anumite circuite nu mai funcționează și nu se mai conectează cum ar trebui. Unele sinapse comută offline, iar altele sunt teribil de supra-active: supra-funcționale[15].

Oricât de avansat a fost acest pas, din păcate, pe pacienți nu i-a ajutat cu mare lucru, din moment ce nimeni nu înțelegea din capul locului de ce, în tulburări precum depresia, anxietatea, tulburarea obsesiv-compulsivă sau în cea bipolară, circuitele cerebrale sunt atât de dramatic alterate.

Pacientul izolat

O întreb pe Katie ce susținere are, ca mamă, din partea familiei extinse. „Sunt alături de tine?“ Zâmbește, dar colțurile gurii îi rămân nemișcate. „Familia mea nu consideră că a avea o problemă de natură psihică este ceva întru totul legitim“, îmi explică. „Dacă vorbești despre a avea depresie sau anxietate, dramatizezi.“

Pe de altă parte, membrii familiei lui Katie schimbă frecvent informații despre problemele lor fizice, simptome și ultimele tratamente medicale. Fiecare suferă de câte ceva. Mama lui Katie, Genna, trecută acum de șaizeci de ani, se luptă cu două boli autoimune — boala țesutului conjunctiv, în care sistemul imunitar atacă și inflamează țesutul conjunctiv dintre articulații; și psoriazis, o tulburare a pielii în care sistemul imunitar atacă pielea, provocând leziuni dureroase, care provoacă mâncărimi. Iar Paul, fratele de aproape șaizeci de ani al mamei lui Katie, suferă de diabet combinat 1

și 2.

Bunica lui Katie, Alice — mama mamei, care a decedat recent — a avut probleme de natură autoimună și cerebrală: boala Crohn, o boală autoimună în care sistemul imunitar atacă căptușeala intestinelor, tulburare obsesiv-compulsivă, dar și Alzheimer, cu care Alice a fost diagnosticată după vârsta de șaizeci de ani.

Cu prilejul întâlnirilor de familie, îmi spune Katie, rudele ei schimbă fără nicio cenzură povești din prima linie a eforturilor lor de a-și controla problemele fizice autoimune — ce doctori văd, ce medicamente funcționează pentru ei. „În familia mea, boala e legitimă; e ceva ce ți se întâmplă, iar ca pacient medical, meriți empatia tuturor“, îmi explică. Boala mintală, pe de altă parte, „e percepută mai mult ca o slăbiciune personală, ca incapacitatea ta de a funcționa normal. Dacă nu poți funcționa normal din punct de vedere mental, atunci asta e responsabilitatea ta.“ Și, îmi mai spune, „din moment ce sunt persoana cu cele mai multe probleme cerebrale, sunt și cea mai mare dezamăgire dintre toți“.

Oricât de mult le-ar displăcea oamenilor să vorbească despre aceasta, Katie nu e singura din familia ei care suferă de anxietate și alte probleme de natură mintală.

„Când eram mai tânără, și mama suferea de depresie“, mărturisește Katie. „A luat, intermitent, antidepresive, la fel ca mine. Când eram mică, tata se supăra foarte rău pentru că ea nu voia să-și pieptene părul sau să facă un duș, ori să-mi pieptene mie părul, ajungând să spună că era ceva în neregulă cu ea. Dar noi nu am vorbit niciodată despre asta, în afară de a ne întreba unul pe celălalt, «Cum e mama azi?».“

Pete, unchiul lui Katie, are tulburare obsesiv-compulsivă (OCD), iar Carly, vara ei cu șase ani mai mică, despre care Katie spune că „îmi este ca o soră“, a fost diagnosticată cu ADD și anxietate generalizată (GAD). Carly nu trece prin atacurile de panică sau depresia paralizantă psihic pe care le experimentează Katie, dar resimte anxietate în legătură cu aproape orice.

Dar, în ciuda numeroaselor probleme de natură mentală din familia lui Katie, oamenilor le este greu să empatizeze cu dificultățile prin care trece ea în viața de zi cu zi. „Dacă sentimentul de anxietate ar fi heliu, mama și vară-mea ar avea voci foarte subțiri, dar eu pur și simplu aș pluti“, îmi spune. „Experiența lor e diferită, de aceea și

capacitatea de înțelegere e limitată.“

Îmi povestește un moment de acum câțiva ani, în care era împreună cu familia. „Stăteam în jurul mesei de prânz, în Virginia, acasă la părinții mei. Unchiul meu, Paul, care este într-adevăr supraponderal, ne spunea despre diagnosticul său recent de diabet și despre mâncărurile pe care nu mai avea de-acum voie să le mănânce. Ne-a întrebat dacă vrem să vedem dispozitivul pentru testare a zahărului din sânge pe care îl primise. L-a scos din buzunar și s-a înțepat cu acul retractabil în deget.“

Katie le-a spus că nu vrea să vadă sânge, iar ceilalți știau că toată viața leșinase la vederea acelor, dar i-au spus să înceteze. „Ei, gata! E caraghios, termină cu asta!“ i-a spus mama ei, în vreme ce unchiul explica cum trebuie să te înțepi cu acul în deget.

„Așa că, iată-mă, încasând rușine și vină pentru anxietatea mea, în timp ce unchiu-meu își etala mândru dispozitivul menit să-l ajute să controleze o boală ce în mare măsură poate fi prevenită“, spune Katie. Râsul ei e brusc, zgomotos și inconfortabil. „Totuși, pentru unchiul meu nu exista sentimentul că el ar trebui să simtă o oarecare responsabilitate pentru boala lui, deși a trăit cu o dietă saturată de carbohidrați și zahăr, s-a complăcut în supraponderalitate și nu a făcut niciodată mișcare în patruzeci de ani, înainte de-a se îmbolnăvi.

„Dar problemele legate de anxietate și depresie nu le abordăm deschis în familie. Sau ADD, TOC și Alzheimer“, continuă ea. „Cred că de asta și Carly, vara mea, se ascunde și nu vorbește niciodată despre problemele ei.“

„Dar poate că nu sunt întru totul onestă“, adaugă, pe un ton mai blând. „Eu și mama suntem apropiate; ar face orice pentru mine. Părinții mei m-au ajutat — au stat cu copiii, au plătit tratamente, mi-au făcut cumpărăturile. Însă nu par să înțeleagă cât de dificilă poate fi pentru mine viața cotidiană. De asta se așteaptă ca eu să pot face pentru mine mai mult decât pot face, ceea ce-mi creează un sentiment negativ față de mine însămi, ceva asemănător cu ratarea.“

Katie îmi spune și că părinții ei s-au ocupat bine de bunica ei, „pe cât de bine au putut, în special în ultima parte a vieții. În sensul ăsta, suntem o familie unită“. Dar, când vine vorba de simptomatologia sa mintală, „trebuie să fiu atentă ce împărtășesc despre mine. Te poate face să te simți foarte izolat“.

Simt cum mi s-a pus un nod în gât — durere față de Katie și alți

pacienți ca ea. Am auzit atât de multe povești similare de suferință mintală și fizică de la mulți cititori, despre lupta lor aparent imposibilă de a dobândi o viață sănătoasă și fericită. S-a spus că noi, ca societate, am decis care suferință contează și care nu. Iar această determinare artificială provoacă și mai multă suferință. Mă întristează că atât comunitatea medicală, cât și cea psihiatrică au avut atât de puține răspunsuri de oferit, atât de multă vreme.

Întind mâinile și-i iau încet palma cu palmele mele. Îi spun că familia ei nu e foarte diferită de multe alte familii în abordarea diferențiată a sănătății psihice de cea fizică. Mai cred, îi spun, că parte din motivul pentru care oamenii văd așa lucrurile e pentru că familia ei, la fel ca multe altele, percepe dificultățile de natură fizică ca fiind complet independente de tulburările de natură cerebrală sau de sănătate psihică care, de asemenea, îi afectează.

Iar aceasta, ne spune noua știință a microgliei, e complet greșit.

11 Termenul de isterie vine din termenul grecesc pentru uter: hysterika.[5] Medicii din Grecia Antică, inclusiv Hipocrate, credeau că o femeie care manifesta prea multă emoție sau entuziasm, ori acuza neplăceri și suferințe feminine, suferea de „uter hoinar“. Grecii credeau că uterul se plimba la propriu prin trunchiul corpului, provocând haos și simptome oriunde ajungea. Dacă se mișca în sus, atunci femeia resimțea un soi de lene soporifică (ceea ce am descrie drept depresie). Atunci când se mișca în jos, femeia suferea o lipsă a „vorbirii și sensibilității“ (ceea ce am putea descrie drept atac de panică). Ah, iar tratamentul pentru „uter hoinar“ includea recomandarea de a face mai mult sex cu soțul.

12 În seria romanelor cu Sherlock Holmes, de Sir Arthur Conan Doyle, autorul descrie personajele suferinde de ceea ce astăzi am numi anxietate sau depresie, ca având „febra creierului“. Conan Doyle nici nu bănuia, la vremea aceea, cât de straniu de profetic era acest termen.

13 Autoarea vorbește despre categoria SSRI de medicamente, unde SSRI vine de la Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, (inhibitor selectiv al recaptării serotoninei). (N.t.)

14 Institutul Național pentru Sănătate Mintală. (N.red.)

15 Insel a mers atât de departe încât să afirme că NIMH se va îndepărta de categoriile psihiatrice definite în DSM — și așa ar trebui să facă și psihiatrii — întrucât, după ce au analizat circuitele

cerebrale, practicienii au descoperit că multe dintre aceste tulburări sunt mai similare decât crezuseră, în pofida unor etichetări psihiatrice foarte diferite.

Capitolul 3

Activări benigne în creier

În 1998, Beth Stevens avea 37 de ani și își încheia studiile postdoctorale la Stanford. Ea și Rob și-au strâns lucrurile și, împreună cu copilul lor, s-au mutat înapoi în est, pentru ca Beth să-și preia postul pe care-l deține și azi Spitalul pentru Copii din Boston și Facultatea de Medicină de la Harvard. Rob primise la rândul său oferta unui post în departamentul de comunicare al Boston Children's Hospital; se simțeau norocoși să fi găsit de muncă la aceeași instituție.

Pe de o parte, simțea că se întoarce acasă. Pe de alta, deși aflată la doar patruzeci de minute de curtea copilăriei din Brockton, Boston era altă lume, iar faptul că avea să conducă propriul ei laborator de la Harvard era un vis la care nici nu îndrăznise să spere.

Prima oară când a ajuns la clădirea Centrului pentru Științe ale Vieții, de la Spitalul pentru Copii din Boston, spune, „spațiul era uriaș, absolut nou și complet gol. Oamenii pe care-i angajasem nu sosiseră încă. Am stat înlemnită acolo, singură, complet fascinată de faptul că spațiul ăla era al nostru". Totuși, adaugă, „a trebuit să mă gândesc ce vom face cu toate astea". Deja o împătimită a observării microgliei, știa cu certitudine un lucru: „Voiam să aflu cu precizie cu ce se ocupă microglia în creier, într-un mod care să ne ajute să înțelegem suferința umană".

Beth a angajat o singură post-doctorandă, pe Dori Schafer, pe care, în cuvintele ei, a suflat-o „de la rechinii mari de la Harvard. Am fost norocoasă să o am aici". A mai angajat un student de-al ei și un tehnician de laborator. „Doar ăștia patru eram și niciun suflet în plus."

La vremea la care a deschis laboratorul, Beth nu știa sigur dacă microglia consumă sinapsele. Dar avea motive întemeiate să creadă aceasta. Știa că microgliile nu stau pur și simplu degeaba, așteptând să moară neuronii pentru a-i elimina, ca niște gunoieri. Microgliile supraveghează neîncetat creierul, observând chiar și cele mai mărunte tulburări în activitatea cerebrală normală.

Stevens și alții observaseră deja că microgliile trec la acțiune ofensivă de îndată ce sesizează fie și cea mai mică vătămare sau modificare la un neuron. Se îndreaptă, ca un păianjen, în direcția neuronului respectiv, își întind multele lor membre ca niște crengi și se metamorfozează în mici mase amorfe, ca niște amibe. La scurt timp

după aceasta, sinapsele vizate dispar. Puf. Nu mai există.

Să fi fost posibil oare ca aceste celule aparent insignifiante să fi decupat și înghițit sinapsele respective — pentru a le mânca mai apoi?

Vedeam că microgliile sunt atât de dinamice, că brațele lor sfredelitoare atingeau sinapsele, le verificau, grăbindu-se către locul accidentelor“, spune Beth. „Dar nu știam dacă microglia interacționează direct cu sinapsele aflate în dezvoltare ori dacă le făceau să dispară. Nimeni nu pusese încă întrebarea asta.“

Cu doar un an mai devreme, Beth arătase, împreună cu Ben Barres, la Stanford, că sinapsele etichetate de către moleculele imunitare numite complement dispar. Erau celulele microgliale capabile să citească etichetele puse de complement pe sinapse — și să elimine apoi acele sinapse?

Dacă teoria sa era adevărată, însemna că în dezvoltarea timpurie, microgliile sunt responsabile de modelarea creierului uman. Însă Beth era încă fixată pe întrebarea pe care o formulase mai întâi la Stanford. Dacă se mai întâmplă și altceva? „Dacă, mai târziu, în adolescență sau chiar la maturitate, se produce o eroare care pornește din nou sistemul evolutiv de toaletare? Doar că, de data asta, nu mai e un lucru pozitiv.“

Dacă microgliile mâncau, din greșeală, sinapse ce nu trebuiau toaletate, aceasta semăna cu felul în care anumite tipuri de celule albe — ce alimentează prima linie defensivă a sistemului nostru imunitar — se comportă în anumite tulburări ce țin de sănătatea fizică. Amintiți-vă că în corp, atunci când sistemul imunitar detectează o amenințare externă — o infecție, un agent chimic din mediu, virusuri, agenți patogeni exteriori, traume fizice sau consum emoțional cronicizat, care inundă corpul cu agenți neurochimici specifici stresului — celulele albe se metamorfozează și devin macrofage, pregătite să vâneze și să elimine orice invadatori din exterior. Însă uneori, când sistemul imunitar intră în hiperactivitate, nu mai știe când să se oprească din provocarea inflamațiilor și distrugerea celulelor — ajungând să provoace o mulțime de pagube colaterale, în afecțiuni cum e boala tiroidiană a lui Katie, boala de țesut conjunctiv și psoriazisul mamei, dar și diabetul mixt 1 și 2 al unchiului Paul. Același lucru este valabil în boli ca lupus, scleroderma, scleroza multiplă — sau boala cu care am luptat și eu de două ori, sindromul Guillain-Barré.

E ca atunci când ești atacat de propriile trupe: sistemul imunitar o ia

razna.

Și tocmai aceasta o intriga cel mai mult pe Beth Stevens. Dacă microgliile, despre care cercetătorii înțeleseseră de-acum că sunt asemenea unor macrofage ale creierului, alterează circuitele cerebrale, atunci poate că, la fel ca celulele albe, microgliile nu înțeleg întotdeauna corect instrucțiunile. Poate că uneori, în loc să înlăture neuroni îmbătrâniți, microgliile înghit și distrug din greșeală sinapse sănătoase?

„Boli precum schizofrenia, Alzheimer și autismul sunt complet diferite sub aspect temporal, al predispoziției genetice sau al zonelor de creier afectate“, explică Beth. „Dar oare ar fi posibil ca toate să țină de un traseu patologic similar, în care numitorul comun este microglia care provoacă pierdere de sinapse?“

Tot mai mult, tulburările creierului, de la depresie la tulburările de învățare, erau înțelese ca tulburări de circuit; anumite conexiuni sinaptice nu se activează și nu se înlănțuie cum ar trebui.

„Ce-ar fi fost dacă aceste mici celule gliale ignorate, pe care ne propuseserăm să le studiem, s-ar fi aflat de fapt în centrul acțiunii?“, spune Beth. Își deschide brațele, cuprinsă de entuziasm, în timp ce explică. „E limpede că prea puțină sau prea multă intervenție poate duce lucrurile în direcții dezastruoase! Poți avea prea multă sau insuficientă conectivitate. Și ne putem imagina, dat fiind felul în care funcționează creierul nostru, că atunci când conectivitatea nu e potrivită, acest dezechilibru poate sta la baza unui spectru de tulburări neuropsihiatrice și de dezvoltare neurologică, precum și handicap cognitiv.“

Ar fi fost oare posibil ca microgliile să fie câteodată sculptorii și gardienii creierului, îngeri ai creierului, iar alteori asasini inoportuni?

Era posibil ca oamenii de știință să fi omis să înțeleagă ceva atât de important, pentru atât de multe decenii?

Nimeni nu știa.

Dacă Beth reușea să demonstreze această teorie uriașă și complexă, acest lucru ar fi putut schimba complet percepția noastră asupra sănătății creierului, de la naștere, până la moarte.

Dar pentru a-și demonstra ipoteza, mai întâi trebuia să analizeze mai

bine celulele minuscule.

În perioada în care își făcea studiile postdoctorale în laboratorul lui Ben Barres, echipa de la Stanford a folosit un model al sistemului vizual al creierului — nervul optic și retina — pentru a arăta că sinapsele marcate de complement dispar. Despre acest tip de pierdere la nivelul retinei se știe că duce la apariția unor boli precum degenerescența maculară, glaucom și orbire.[1] Beth a continuat să folosească sisteme vizuale, în modele animale, pentru a privi mai îndeaproape comportamentul microgliei.

A formulat ipoteza conform căreia, dacă într-adevăr microgliile înghițeau și distrugeau sinapsele, atunci în interiorul microgliei trebuiau să se găsească resturi de sinapse. „Asta era marea întrebare“, explică Beth. „Am fi găsit bucăți de sinapse în interiorul microgliei? Dori, postdoctoranda mea, a găsit o cale foarte ingenioasă de a afla dacă era așa sau nu.“

Dori Schafer, doctor, acum asistentă universitară la neurobiologie în cadrul Facultății de Medicină de la Universitatea din Massachusetts și la Institutul de Cercetări Neuropsihiatrice Brudnik, explică experimentul — recunoscut unanim drept un studiu de referință în neuroștiințe.

Pentru a observa mai limpede interacțiunea microgliilor cu sinapsele, Dori a injectat vopsea în ochii șoarecilor[16]. Vopseaua a trecut mai apoi din neuronii nervilor oculari în adâncul creierului. Asta a făcut, conform spuselor lui Dori, ca sinapsele creierului „să strălucească într-un roșu fluorescent“. Microgliile, pe de altă parte, au căpătat o nuanță de verde fluorescent (culoare ce pare a fi caracteristică microgliei în cadrul experimentelor). „Asta ne-a permis să vedem clar sinapsele și microgliile, din moment ce fiecare strălucea într-o culoare fosforescentă distinctă.“

Procesul acesta — de identificare a unei modalități de vizualizare clară a inter-jocului dintre sinapse și microglii în creier — a durat aproape un an.

„Într-o zi, eram singură în laborator și scanam iar și iar microgliile și sinapsele“, își amintește Dori. „Cred că am privit prin microscop de un milion de ori. Apoi, deodată, am văzut niște structuri roșii — sinapsele — strălucind ca niște mici puncte roșii fluorescente, iar aceste puncte se aflau în interiorul microgliilor de culoare verde.“ Dori a fost uluită. „Singurul meu gând era — Am avut dreptate! Microglia

chiar mănâncă sinapsele! Dovada era chiar acolo, sub ochii mei“, adaugă ea.

Dori nu s-a grăbit să-i spună lui Beth ce descoperise. „Voiam să fiu sigură. Am repetat experimentul de câteva ori pe parcursul acelui weekend. Iar rezultatul a fost de fiecare dată același: sinapsele se aflau în interiorul microgliilor. Microgliile pur și simplu devorau sinapsele.“

Beth își amintește că Dori a dat buzna luni dimineață în biroul ei cu imaginile în mână. „Sunt acolo!“, i-a spus aceasta. „Sinapsele sunt cu adevărat în microglii! Le putem vedea!“

„A fost un moment de muncă în echipă extraordinar“, își amintește Beth. „Microgliile chiar erau ca niște mici Pac-Man ai creierului — iar sinapsele ajungeau în burțile acestor Pac-Man! Descoperisem ceva absolut minunat și inedit. Ceva crucial în ceea ce privește examinarea rolului pe care microgliile îl joacă în boli.“

Beth și Dori s-au apucat de treabă. „Eram amândouă foarte motivate, dar era și pe măsură de greu și stresant“, își amintește Beth. Ea era însărcinată cu Zoe și mai avea un copil mic acasă. „Și eu, și Dori știam că trebuie să livrăm ceva important. Resimțeam enorm de multă adrenalină, dar voiam totodată să fim cât se poate de riguroase și să nu ne grăbim cu experimentele de control și cu analiza datelor. Voiam să facem totul corect și să publicăm rezultatele înaintea altora.“

Ștacheta era foarte sus.

Pentru Beth, următoarele săptămâni și luni au fost asemănătoare cu perioada de la începutul carierei ca om de știință, când lucra în laboratorul lui Doug Field. În multe seri, când se uita la ceas, era aproape miezul nopții. „Nu avea niciun sens să plec acasă“, povestește ea. Doar că, de data asta, ceva era diferit față de zilele îndepărtate în care fusese laborantă. Acum nu mai trebuia să doarmă pe un morman de haine sub masa sălii de ședințe. Râde și spune, „Dori mi-a dăruit o saltea gonflabilă. O țineam sub birou, iar când se făcea târziu, pur și simplu mă trânteam pe ea“.

Beth mai spune că soțul ei, Rob, „a ajutat la realizarea proiectului. Știa cât de important era ce făceam. A ajutat-o pe Riley să înțeleagă că, dacă uneori nu eram acolo la ora de culcare, era din cauză că munceam la ceva despre care noi credeam că ar putea ajuta mulți oameni.“

În 2011, Beth și Dori au trimis spre evaluare și publicare o lucrare cu descoperirile lor. Beth o născuse de curând pe cea de-a doua sa fiică, Zoe, așa că acum avea doi copii mici acasă. Iar Dori era proaspăt căsătorită.

A fost un an de cumpănă. În 2012, lucrarea lor esențială a fost publicată în revista Neuron. A fost primul studiu științific care demonstra că moleculele complement trimiteau microgliilor semnale de tip „mănâncă-mă“ și că microgliile tăiau și consumau sinapsele în procesul dezvoltării acestora.[2] Lucrarea arăta, dincolo de orice dubiu, că microgliile dețin abilitatea de-a înghiți și remodela sinapse sănătoase.

Deloc surprinzător, lumea științifică a explodat la aflarea acestei vești. Studiul publicat de ele a fost numit cea mai importantă lucrare publicată în jurnal în anul respectiv.

Totodată, cercetătorii de la Laboratorul European de Biologie Moleculară din Italia demonstrau că microglia poate fi în mod special hiperactivă în hipocamp — o regiune esențială pentru dispoziție și memorie.[3] Înghițind și dislocând sinapse sănătoase din hipocamp, microgliile provocau pierderi de materie cenușie într-o zonă a creierului despre care se știe că este foarte afectată în depresie, tulburări de anxietate, autism, tulburarea obsesiv-compulsivă și Alzheimer. S-a constatat — prin studii de imagistică — că în cadrul acestor tulburări, hipocampul este vizibil atrofiat.

Aceste descoperiri au rezolvat mistere vechi de decenii. În multe boli de natură neurospihiatrică și neurodegenerativă ale creierului dispar sinapse sănătoase și neuronii mor într-un număr foarte mare. Însă nimeni nu înțelesese încă de ce.

Deodată, totul era mult mai limpede.

Cu toate că microgliile încearcă să protejeze creierul și să-l facă sănătos și puternic, la fel cum fac celulele albe în corp, atunci când sesizează ceva în neregulă — un flux prea mare de hormoni ai stresului, infiltrarea unui virus, substanțe chimice, alergeni sau agenți patogeni la fața locului — adesea pot merge prea departe, înlăturând toate sinapsele din zonă.

Această descoperire — care arăta că aceste mici celule enervante ce s-au aflat mereu sub nasul nostru sunt de fapt celule imunitare excepțional de active, iar uneori chiar hiperactive — a schimbat totul.

În 2015, Beth Stevens a primit „bursa de geniu“ MacArthur, pentru descoperirea rolului celulelor microgliale în curățarea sinaptică din cursul dezvoltării sau în cadrul bolilor.

O celulă cu multe fețe

Până acum am discutat mai mult despre fața întunecată a microgliilor.

Dar aceste mici celule au și o parte luminoasă. Atunci când creierul se află într-o stare de homeostază — cu alte cuvinte, atunci când microgliile nu au motive să se comporte anormal — aceste celule sunt active într-un fel complet diferit, pozitiv. Într-un creier sănătos, microgliile secretă nutrimente pentru a stimula creșterea unor neuroni noi, sănătoși și pentru a crea sinapse noi, oriunde e nevoie de acestea, pentru a ajuta creierul să se refacă. Ba chiar secretă și factori neuroprotectori implicați în repararea neuronilor afectați.[4]

De fapt, celulele microgliale pot ajuta în mod direct neuronii să se întindă și să formeze proeminențe noi — ca și cum ar crește un apendice nou — care mai apoi se pot agăța de alți neuroni, sporind și consolidând conectivitatea cerebrală.[5]

Microgliile, împreună cu alte tipuri de celule gliale, se ocupă și de creșterea mielinei, care izolează fibrele cerebrale, ajutând la accelerarea conexiunilor sinaptice. Iar una dintre zonele cele mai active în care microgliile operează astfel de lucrări de reparație este hipocampul.

„Atunci când se află în echilibru, microgliile au foarte multe roluri benefice“, subliniază Beth. „Când se află în homeostază, eliberează semnale ce varsă tot felul de proteine și de substanțe chimice benefice, care protejează. De fapt, ele chiar încearcă să preîntâmpine pierderea de sinapse.“

Însă în clipa în care microgliile sesizează o modificare sau o anomalie, oricât de mică sau de mare, încetează să mai producă substanțe neurochimice bune, protectoare, înlocuindu-le cu chimicale neuroinflamatorii ce vatămă creierul. Ceea ce poate conduce la un alt tip de daună, pe lângă pierderea sinapselor: inflamație galopantă. „Dacă ceva se modifică, microgliile pot ajunge într-o stare pro-inflamatorie și pot începe să elibereze o mulțime de citokine, ceea ce le transformă într-unul dintre cei mai mari generatori de substanțe chimice inflamatorii de la nivelul creierului“, explică Beth.

De pildă, atunci când se produce un traumatism, „microgliile o iau razna“, continuă ea. „Pot începe să emită semnale inflamatorii care inițial vor proteja creierul, însă pot deveni cu adevărat disfuncționale, producând semnale care activează alte celule gliale, cum ar fi astrocitele, care produc factori toxici ce vatămă neuronii.“

Dr. Margaret McCarthy, profesoară de neuroștiințe la Facultatea de Medicină a Universității din Maryland, și-a concentrat studiile pe activitatea microgliei în creiere mult mai tinere decât cele studiate de Beth Stevens. McCarthy a descoperit că microgliile pot fi programate de experiențe timpurii — expunere la hormoni, infecții sau inflamații — pe căi ce modifică abilitatea acestor celule de a răspunde ulterior evenimentelor, inclusiv viitoarelor traume, stresului sau infecțiilor.

Oamenii de știință cred acum că, odată activate microgliile în creier, genele care gestionează comportamentul pe termen lung al microgliei se pot modifica, putând fi reprogramate pentru a fi mereu într-o stare de alertă hiper-vigilentă — fiind cu atât mai predispuse la exces de eliminare a sinapselor sau comportament anormal în viitor.[6]

Odată intrate pe modul hiperactiv, microgliile nu se opresc din acțiunile de îndepărtare a conexiunilor cerebrale odată cu dispariția amenințării. Acestea pot continua să producă agenți chimici inflamatori și să elimine sinapse chiar și după ce factorul de stres sau patogenul au dispărut. Neuroinflamația devine un proces care se autosusține galopant. Iar acest proces galopant se poate traduce în modificări în creier, chiar și la distanțe de ani după inițierea procesului de inflamație. Sursa afectării comportamentului microgliilor la vârste timpurii poate să reapară ulterior ca anxietate, tulburare comportamentală, ori depresie sau schizofrenie, la adolescență, ori Alzheimer la vârsta adultă.

Beth Stevens a propus ipoteza conform căreia inițial poate fi vorba doar de un mic factor de mediu care produce o modificare în creier — o infecție, substanțe toxice din mediu, traume, abuz fizic sau emoțional, stres cronicizat. Căreia creierul îi face față. „Dar mai apoi are loc o altă modificare din direcția mediului, contribuind la o combinație de factori dezastruoasă. Și brusc avem de-a face cu ceva mult mai grav.“

În psihiatrie, medicii încă nu știu de ce tulburările psihice răspund atât de diferit la tratament de la o persoană la alta. Inflamația microglială galopantă, provocată de factori de mediu, experiențe de viață și ereditate — o combinație întru totul unică pentru fiecare

individ — ne-ar putea oferi o cheie pentru răspuns. Când ajung în faza de atac accelerat, microgliile elimină sinapse esențiale, de care avem nevoie pentru a procesa gânduri, a gestiona emoții complexe și a lua decizii inspirate. Ceva ce putem resimți cu intensitate. Părți importante ale creierului, care ar trebui să poată conversa unele cu celelalte, nu pot comunica nicicum. Sinapsele se aprind eronat. Atunci avem probleme de înțelegere a lumii înconjurătoare. Poate că reacționăm exagerat la întâmplări aparent mărunte. Simțim disperare. Nu ne putem concentra. Ne purtăm prostește. Trecem de la stări de euforie, la devastare. Memoria poate să nu funcționeze cum ar trebui. Sau ne simțim mereu anxioși. Sau orice combinație din cele de mai sus — e diferit de la un om la celălalt. Și așa ajungem să folosim o sută de nume diferite. Dizabilități de învățare, TOC, ADHD, anxietate, depresie, tulburare bipolară, sindrom post-contuzional și așa mai departe.

Dar ce-ar fi să privim lumea dintr-un unghi un pic diferit? Iar în loc să ne întrebăm „De ce mă simt așa?“ sau „De ce nu mă pot stăpâni?“ sau „De ce uit lucruri?“, să ne întrebăm „De ce îmi elimină microglia sinapsele și mă face să mă simt așa și ce aș putea să fac diferit, astfel încât acest proces să înceteze?“

Beth Stevens și-a asumat misiunea de a descoperi ce anume determină microgliile să înceapă să consume sinapse și să elimine substanțe inflamatorii. Dacă ar fi reușit să depisteze cascada biologică care transformă microgliile benefice în microglii vătămătoare, atunci ar fi înțeles și cum să inverseze procesul.

Dar mai întâi, de dragul preciziei științifice, Stevens voia să testeze ipoteza conform căreia microgliile provoacă pierderi de sinapse într-o gamă variată de boli cerebrale specifice. Una era să demonstrezi, în termeni generali, că microgliile erau capabile să consume sinapsele, dar cu totul altceva să demonstrezi că acestea erau responsabile de modificări cerebrale care duc la boli specifice, cum ar fi Alzheimer, schizofrenie sau autism.

În 2016, cu ajutorul unei finanțări generoase, Stevens și echipa ei au colaborat cu laboratorul lui Ben Barres de la Stanford, arătând că, atunci când sunt super flămânde, microgliile contribuie la pierderile timpurii de sinapse în cazurile de Alzheimer la animale.[7] În Alzheimer, un număr anormal de mare de molecule complement marchează prea multe sinapse cerebrale, cauzând comportamentul distructiv al microgliei, adică pierderea unor circuite cerebrale altfel funcționale.[8]

Și, după cum s-a văzut ulterior, pierderea de sinapse din Alzheimer începea remarcabil de timpuriu în evoluția bolii. Stevens și colaboratorii ei au demonstrat că microgliile distrug sinapse sănătoase în creier, inclusiv în hipocamp, cu mult înainte de formarea plăcilor amiloide și de producerea neuroinflamării.

Această revelație — că pierderea aberantă de sinapse apare cu mult înainte de apariția altor simptome de Alzheimer semnificative — a făcut-o pe Beth să ia în calcul alte două posibilități.

Mai întâi, dacă modificările sinaptice apăreau atât de devreme în cadrul bolii, era oare posibil ca microgliile să fi înghițit și distrus sinapse mai puțin active — adică circuite neuronale cu activitate mai puțin ideală? Cu alte cuvinte, microgliile eliminau respectivele circuite pentru simplul motiv că acestea se activau mai puțin?

Beth a formulat ipoteza conform căreia în schizofrenie și alte boli neuropsihiatrice, cosmetizarea neuronală ar putea să se producă cu ani înainte de apariția simptomelor. Sinapsele respective ar putea fi etichetate din multe motive: substanțe chimice specifice stresului, agenți patogeni, invadatori externi — or o simplă lipsă a activității.

Așa că Beth și-a îndreptat atenția către bolile psihiatrice. Și-a propus să testeze ideea potrivit căreia microgliile îndepărtau sinapse în regiunea cortexului prefrontal în perioade critice ale dezvoltării, cum ar fi adolescența. În consonanță cu munca altor cercetători[9], care au constatat că la persoanele cu schizofrenie numărul de conexiuni neuronale din cortexul prefrontal era mai mic decât la persoanele neafectate[17].

Totuși, nu existau modele animale potrivite pentru testarea acestei idei.

În 2016, geneticianul Steven McCarroll, coleg cu Beth, a descoperit că niveluri ridicate ale complementului erau asociate cu risc semnificativ mai mare de toaletare nejustificată și schizofrenie.[10] Descoperirea a condus la o colaborare între Stevens, McCarroll și încă un coleg, dr. Michael Carroll, imunolog la Harvard, în scopul de a pune cap la cap datele descoperirii genetice cu datele despre mecanismul toaletării sinapselor, pe care Stevens îl investigase la șoareci.

Și în acest caz erau vinovate microgliile cele mâncătoare de sinapse etichetate de complement? Părea destul de plauzibil. „Imaginează-ți dacă puteam demonstra asta în cadrul bolilor neuropsihiatrice; această pierdere timpurie de sinapse, și am putea ști când are loc debutul

pierderii!“, spune Beth, cu vocea plină de optimism.

Apoi continuă: „Am putea privi în creierul unui adolescent de altfel aparent sănătos și am observa că pierde prea multe sinapse la zece sau doisprezece ani, dar l-am ajuta înainte de apariția simptomelor psihiatrice“, poate chiar prevenind cu totul instalarea bolii.

„Sau“, adaugă, „să luăm Alzheimerul. Tu nu ai vrea să știi dacă pierzi sinapse cu douăzeci de ani înainte de apariția simptomelor?“

„Într-adevăr“, răspund, „aș vrea.“

„Și eu aș vrea să știu dacă pierd sinapse ca să pot face pașii care ar fi necesari pentru a împiedica dispariția sinapselor!“ spunea ea entuziasmată. „Ce-ar fi dacă am putea descoperi aceste stagii foarte timpurii ale pierderii sinapselor — știi, genul de momente când uităm unde am lăsat cheile, cu mult înainte de-a uita cine este mama?“

M-am gândit la pacienți precum Katie, care deja suferea de tulburări psihiatrice și a cărei bunică, Alice, se luptase cu Alzheimerul.

În 2018, Beth a fost numită Cercetător al Institutului Medical Howard Hughes, una dintre cele mai prestigioase distincții în lumea științei, primind și fonduri de 20 de milioane de dolari, pentru a continua investigațiile și a descoperi mai multe despre posibila contribuție a microgliilor la un spectru de afecțiuni ce distrug vieți, precum și despre eventuale căi de contracarare a acestora.

În spatele biroului lui Beth se găsește un raft, iar pe raft, printre fotografii, căni de cafea și premii, există un set de patru pahare de bere lucrate manual de echipa ei pentru ea — pentru a savura cum trebuie berea „microglială“ preparată chiar acolo, în laborator. Pe fiecare dintre pahare sunt gravate, cu caractere elegante, următoarele cuvinte: Microglială: A se consuma cu măsură.

Iar aceasta e marea întrebare: pot oamenii de știință și clinicienii să găsească căi prin care să se asigure că microgliile înghit doar sinapse și circuite de care creierul nu are nevoie, iar noi să păstrăm toate sinapsele de care avem nevoie pentru a fi sănătoși și fericiți de-a lungul multelor anotimpuri ce compun o viață?

16 Aici, și în toate poveștile din cartea aceasta în care sunt implicate studii pe animale, să spunem în liniște „Iertare“ și „Mulțumim“ șoarecilor; fără cercetarea de laborator, am ști foarte puține despre creierul uman ori despre cum să-i ajutăm pe cei suferinzi, din moment ce ar fi cu totul lipsit de etică să deschidem creierul unei persoane umane în viață pentru a observa în timp real ce se întâmplă în interior.

17 Teoria, cunoscută ca ipoteza toaletării, postulează, că în schizofrenie și tulburările asociate acesteia, cum ar fi tulburarea bipolară, simptomele rezultă în urma unei toaletări excesive a sinapselor în perioadele vulnerabile din procesul dezvoltării creierului, cum sunt adolescența și începutul maturității.

Capitolul 4

Celule microgliale pretutindeni

Lila Shen, prietena mea care într-o dimineață și-a lăsat din greșeală bebelușul la grădinița băiatului mai mare, și cu mine ne întâlnim să ne plimbăm și să stăm de vorbă într-un parc local. Lila are puțin peste cincizeci de ani, părul negru străbătut de o singură șuviță lungă, elegantă, de păr argintiu, coborând dinspre tâmpla stângă pe umăr. După un deceniu de boala Crohn, ADD și tulburare obsesiv-compulsivă, Lila încă încearcă să-și găsească un statu-quo rezonabil. Ritmul vieții sale este brusc întrerupt uneori de spitalizări, iar câteodată se simte atât de împrăștiată și uitucă, încât „devine de-a dreptul înfricoșător".

„Așa mă descurc", îmi spune, în timp ce pe lângă noi trece un grup de alergători — ceva ce nici ea, nici eu, nu putem face din cauza limitărilor impuse de tulburările autoimune cu care ne luptăm — „dar ce se va întâmpla cu mine dacă ajung și mai uitucă de-atât în următorii zece ani?" Se gândește cu îngrijorare în fiecare zi la asta, de fiecare dată când nu-și amintește câte ceva important.

Totuși, nu aceasta e cea mai urgentă grijă a Lilei. Cel mai mult o îngrijorează în momentul acesta faptul că, după cum spune ea, „toate problemele mele și-au pus amprenta asupra băieților mei". Se teme că problemele sale cronice de sănătate le-au răpit acestora copilăria și le-au erodat starea de bine.

Jason, băiatul mai mic al Lilei, are acum unsprezece ani. Încă de când era bebeluș, și-a văzut mereu mama internată cu zilele în spital din pricina bolii intestinale inflamatorii. De multe ori uită de evenimentele din calendar și ratează antrenamentele băiatului ori întârzie cu diverse documente pentru școală. Se rătăcește adesea când conduce. Și, spune ea, „mă obsedează lucrurile mărunte, cum ar fi să spăl de mai multe ori suprafețele sau mâinile". Lila nu mănâncă la restaurant deoarece „un episod de toxiinfecție alimentară mă poate costa câteva săptămâni de viață. Copiii au crescut într-o casă plină de griji".

Jason era mult mai mic decât fratele mai mare, Liam, când problemele de sănătate ale mamei lor au devenit pentru prima oară foarte presante, astfel că Lila crede că băiatul a fost mult mai afectat de trauma medicală a mamei lui, neînțelegând de ce uneori ea nu era disponibilă să facă lucruri cu el.

Iar acum, mama lui a început să observe că Jason arată semne că ar suferi de anxietate. Cu doar câteva luni mai înainte, în timp ce participa la tabăra anuală de la malul mării, unde tinerii stau cu corturile, înoată și navighează, consilierul taberei, care îl cunoaște bine pe Jason, a luat-o deoparte pe Lila și a întrebat-o dacă e totul în regulă. „Mi-a spus că Jason refuza să intre în apă, temându-se că ar putea exista păduchi de apă sau ar putea fi ciupit de un crab.“ Într-un sens, spune Lila, nu s-a mirat — Chesapeake Bay e plin de vietăți. Dar păduchii de apă sunt extrem de rari, iar crabii o iau la goană imediat cum te simt pe aproape. „Până atunci, nu avusese niciodată probleme în tabără!“, spune Lila. „De obicei îi place la nebunie să se joace în valuri. Doar a crescut pe malurile din Chesapeake Bay!“

Apoi, după ce a reînceput școala, Jason a manifestat și alte semne ale anxietății nocive. Într-o zi, s-a întors de la școală și a spus că voia să rămână acasă a doua zi. Lila știa că urmau să facă prezentări ale vieților marilor scriitori. „El a făcut o prezentare pentru Lois Lowry, care a scris The Giver, iar lucrarea era foarte bine gândită“, spune Lila. „A repetat în fața tatălui lui și a mea de multe ori. Era grozav!“

Lila a sunat la școala primară și a întrebat-o pe învățătoare dacă îl poate ajuta pe Jason cu problemele de anxietate, iar ea și soțul său l-au învățat pe băiat tehnici de respirație profundă. După care l-au trimis la școală.

Au fost sunați apoi de asistenta școlii, să-i anunțe că Jason era la ea în cabinet. Își începuse prezentarea, dar pe la jumătate era atât de tensionat, că nu mai reușea să formuleze cuvintele. Ochii i s-au umplut de lacrimi. Învățătoarea l-a scos din clasă pentru a vorbi cu el între patru ochi, iar Jason i-a spus: „Nu mă simt bine, mă doare stomacul; trebuie să plec acasă!“

Lila l-a dus pe Jason la un terapeut, care le-a spus că băiatul suferă de anxietate. E foarte îngrijorată. „Îmi recunosc propriile probleme și, desigur, mă îngrijorează când văd că fiul meu înfruntă aceleași probleme la o vârstă atât de fragedă.“ Lila înțelege și ideea „copiii anxioși se trag din părinți anxioși. Ar trebui să fiu oarbă ca să nu văd că, fiind expus la dificultățile mele de sănătate psihică, viziunea lui Jason asupra lumii în care trăiește a devenit încărcată de anxietate“.

Ceea ce o face să se gândească la o întrebare și mai importantă, îmi mai spune. „Dacă mare parte din ceea ce se întâmplă cu el se trage din îngrijorarea lui față de mine, atunci cum pot ști ce este efect psihologic al acestei îngrijorări și care sunt modificările care pot avea loc în creierul său?“

În multe sensuri, simte că ea este problema lui Jason. Dacă viața lui de acasă ar fi mai puțin tensionată, cu alte cuvinte, dacă ea nu s-ar confrunta cu atât de multe probleme de natură psihică și cognitivă și nu ar fi atât de afectată de anxietate mereu, nu ar fi și el mai puțin anxios? „Dacă voi găsi soluții mai bune pentru a mă trata astfel încât să nu mai fiu atât de împrăștiată, uitucă și tot timpul îngrijorată, nu l-ar ajuta oare și pe Jason să fie mai liniștit?“, se întreabă ea. „Sau, în anumite sensuri, faptul că a crescut în ambianța de incertitudine a bolii mele, i-a modificat și lui funcționarea creierului?“

Lila e deopotrivă îngrijorată și curioasă. Iar întrebarea ei e una capitală — una la care, se pare, se gândește și Katie Harrison. La câteva săptămâni după plimbarea cu Lila, port aceeași conversație cu Katie, pe Skype. Ca mamă singură, Katie este îngrijorată în special față de efectele pe care depresia și tulburarea de atac de panică de care suferă le-ar putea avea asupra copiilor săi, Mindy și Andrew.

„Mă tem că frica și anxietatea mea le-au sporit fricile și anxietățile lor“, îmi spune Katie. „Ori că ar putea cumva gândi că faptul că eu nu sunt bine e din vina lor — că ar putea crede că ceva ce au făcut ei — că sunt prea agitați sau gălăgioși — m-a îmbolnăvit pe mine.“

Cum putem distinge, când analizăm tulburările psihiatrice și cognitive, ce e factor de mediu și ce e biologic — care sunt, de pildă, sursele de stres versus microgliile supra-active care încep să altereze sinapse în creierul aflat în dezvoltare? Iar după ce am înțeles care este relația dintre stresul cronic de acasă și modificările cerebrale, cum folosim informația pentru a ajuta familii precum cele ale Lilei și a lui Katie?

Microglia traumatizată

Decenii de cercetare ne-au arătat că creierul are un grad foarte ridicat de plasticitate și se modifică constant, într-un dans interactiv cu mediul. Așa cum explica Beth Stevens, activitatea microgliei la nivel biologic poate fi afectată de o multitudine de factori din viața de zi cu zi.

Unul dintre acești factori este stresul cronic sau trauma emoțională. Atunci când sunt confruntați cu stres cronic imprevizibil și răspunsul lor la stres este mereu în alertă, sistemul imun al copiilor produce cantități mari de substanțe chimice inflamatorii — iar acest cocktail

toxic creează modificări profunde ale funcționării sistemului imun.[1]

Când substanțe chimice inflamatorii cu rol de combatere a stresului inundă corpul și creierul aflate în dezvoltare ale copilului, sunt afectate și genele ce supraveghează răspunsul la stres. Iar aceasta poate bloca răspunsul la stres pe nivel ridicat — fără intervenție adecvată, răspunsul la stres rămâne blocat în modul „luptă-sau-fugi".[2] De fapt, cercetătorii de la Yale au descoperit recent că, în cazul copiilor care au suferit adversitate cronică, sunt înregistrate modificări ale genelor care supraveghează răspunsul la stres în toți cei 23 de cromozomi.[3] Acest răspuns hiperactiv la stres duce la rândul său la o producție sporită de substanțe chimice inflamatorii.

Acesta este motivul pentru care copiii ce cresc în medii cu stres imprevizibil cronic sunt mult mai predispuși statistic să dezvolte boli fizice la vârsta adultă, inclusiv boli de natură autoimună, boli de inimă și cancer.[4] Știm, de asemenea, că în cazul copiilor expuși la niveluri ridicate de stres în copilărie, apariția depresiei sau a altor tulburări psihice la vârsta adultă este de trei ori mai probabilă.[5]

Copiii care au suportat stres cronic prezintă modificări semnificative și în arhitectura creierului. Cercetările de imagistică cerebrală pe adulți care au fost expuși la multiple tipuri de stres în copilărie (situație denumită adesea experiență adversă în copilărie, sau EAC), printre care stresul de-a crește alături de un părinte cu probleme medicale cronice sau o tulburare psihică, au arătat că hipocampul acestora este adesea mai mic și ușor atrofiat, în comparație cu cel al persoanelor care nu au avut o experiență de tip advers în copilărie.[6]

La adolescenții cu depresie persistentă, hipocampul dă semne de micșorare încă din anii adolescenței. Aceasta înseamnă că neuronii din hipocamp mor. Hipocampul este regiunea cerebrală responsabilă cu răspunsul emoțional și cu adaptarea la lumea din jurul nostru, în funcție de amintirile, interpretările și percepțiile noastre. În multe sensuri, hipocampul, împreună cu alte regiuni, este sediul sentimentului de sine și al înțelegerii locului nostru în lume. Când circuitele hipocampului sunt modificate exagerat, vor fi modificate tot felul de comportamente, nu doar procesarea amintirilor și emoțiilor.[7]

Similar, în scanările cerebrale ale copiilor și adolescenților care au experimentat stres cronic, apar mai puține conexiuni neuronale între hipocamp, amigdală (zona din creier care ne anunță când apar pericole în mediu), cortexul prefrontal (unde sunt luate deciziile cu privire la răspunsurile adecvate față de mediu) și rețeaua de mod implicit (o zonă a creierului care ajută la interconectivitatea celorlalte

regiuni și care este corelată și cu sentimentul sinelui).

Înseamnă că un copil ca Jason prezintă modificări ale conexiunilor sinaptice în regiuni ale creierului care ar trebui să-l anunțe dacă se poate simți în siguranță sau nu într-o situație dată, dar care nu o fac, deoarece unele circuite pur și simplu nu mai funcționează așa cum ar trebui.[8]

Prin urmare, deși un factor de stres poate fi de natură emoțională sau situațională, acesta poate duce deopotrivă la modificări în arhitectura creierului și la un răspuns imunitar intensificat, atât în corp, cât și în creier.

Știm și că răspunsul imunitar exagerat este corelat în mod direct cu o probabilitate sporită de dezvoltare a tulburărilor cerebrale. În anii în care Beth Stevens își crea laboratorul de la Harvard, studiile de imunopsihiatrie începeau să identifice o legătură clară între persoanele cu niveluri ridicate de biomarkeri inflamatorii în corp și persoanele cu tulburări cu bază cerebrală, printre care depresia, tulburările de învățare, autismul, Alzheimer, tulburarea obsesiv-compulsivă și alte tulburări de dispoziție.

Pacienți precum Katie, care suferă de tulburare depresivă severă, prezintă adesea niveluri mult mai ridicate ale citokinelor pro-inflamatorii cunoscute ca interleukina 6 și proteina C-reactivă — cu 31% mai ridicate decât persoanele fără simptome depresive.[9] De multe ori, nivelurile ridicate de substanțe chimice inflamatorii din corp apar cu ani înainte de dezvoltarea simptomelor psihiatrice. De pildă, femeile care în 2008 prezentau nivel ridicat de proteină C-reactivă, aveau de trei ori mai multe șanse să dezvolte depresie până în 2012, comparativ cu femeile cu biomarkerii inflamatori scăzuți.[10] Iar copiii care la vârsta de zece ani (cu doar un an mai mici decât Jason, fiul Lilei) prezentau niveluri ridicate de interleukină 6 și proteină C-reactivă, prezentau și o probabilitate semnificativ mai mare de a dezvolta depresie până la vârsta de 18 ani.[11]

În 2015, cercetătorii au descoperit niveluri ridicate din citokina cunoscută ca factor de necroză tumorală, sau FNT, în hipocampul pacienților suferind de tulburare depresivă severă — iar acești pacienți prezentau o probabilitate mai ridicată de a suferi și de dureri cronice.[12]

La pacienții cu tulburare bipolară, nivelul biomarkerilor inflamatorii a crescut vertiginos în perioadele în care simptomele depresive s-au accentuat, scăzând când pacienții intrau în remisiune.[13]

Neuropsihiatrii au descoperit și asocieri între biomarkerii inflamatorii fizici și tulburarea de anxietate generalizată (la pacienți precum Carly, vărul lui Katie), precum și cu depresia (în cazul lui Katie).[14] Cu cât e mai mare nivelul biomarkerilor inflamatorii, cu atât mai prezente tind să fie simptomele psihiatrice în cazul unui pacient. Așa se întâmplă și în schizofrenie.[15] Mai mult, s-a observat că acest lucru e adevărat chiar și atunci când nu există semne de boală fizică sau inflamație.[16]

Cu adevărat uimitoare a fost descoperirea din 2017 a cercetătorilor de la Johns Hopkins School of Medicine, care au demonstrat că puteau anticipa tentativele de suicid pe baza markerilor inflamatori fizici.[17] Simpla activare a răspunsului imunitar inflamator al unei persoane — ca și cum aceasta ar încerca să lupte cu o infecție virală — poate declanșa sentimente profunde de disperare și chiar gânduri suicidare[18].[18]

Așadar, iată ce știm cu certitudine: când anumiți declanșatori, inclusiv stresul cronic, infecțiile sau expunerea la substanțe chimice toxice, stimulează în mod sistematic răspunsul inflamator imun al corpului, aceasta poate duce la o pierdere a conectivității sinaptice și la inflamarea creierului, care se poate traduce în tulburări psihiatrice, de dezvoltare sau cognitive.

Ceea ce ne duce, desigur, către o nouă șarjă de întrebări: care este mai exact relația dintre nivelul ridicat al biomarkerilor imunitari inflamatori, activarea microglială, neuroinflamație și boala psihiatrică?

Răspunsurile s-au dovedit a fi uluitoare.

Conexiunea microglială

În 2017, cercetătorii au publicat rapoarte în care arătau că, după numai cinci săptămâni de stres cronic imprevizibil (genul de stres pe care îl poate resimți un copil ca Jason atunci când nu știe de la o zi la alta cum se va simți mama lui), microgliile din hipocampul șoarecilor începeau să dea semne de disfuncționalitate. Nu după mult timp începeau să apară și simptome semnificative de depresie. Acest proces ar dura mult mai mult la oameni, bineînțeles, pentru că durata noastră de viață e mult mai îndelungată decât cea a șoarecilor.[20] Oricum, aceste dovezi sugerează că aceleași modificări pot să apară în creier în decursul anilor sau al deceniilor, la oamenii care suferă de stres cronic imprevizibil.

Într-adevăr, oamenii de știință cred acum că traseele moleculare către depresie sunt legate de neuroinflamația asociată microgliei.[21] Iar perioadele de anxietate agravată și simptome depresive sunt corelate cu o mai mare disfuncționalitate a microgliei din creier.[22] În cadrul unui studiu recent din JAMA Psychiatry, cercetătorii afirmau că pacienții cu episoade depresive majore prezentau niveluri semnificativ mai mari ale activității microgliale.[23] Iar pacienții cu tulburare obsesiv-compulsivă, precum Lila, prezintă neuroinflamație activată de microglii cu neurocircuite asociate tulburării obsesiv-compulsive.[24]

O descoperire similară a fost publicată în 2017, când colaboratorul lui Beth Stevens care se ocupă de cercetarea schizofreniei, Michael Carroll, arăta că la persoanele cu boala autoimună lupus, microglia „devenea reactivă, înghițind material neuronal și sinaptic", provocând „pierderi sinaptice dependente de microglia", manifestate în simptome psihiatrice cum ar fi tulburările de dispoziție.[25] În lupus, microglia poate deveni excesiv de activă în eliminarea sinapselor, generând simptome psihiatrice.

Deodată, informațiile neînțelese furnizate de cincisprezece ani de cercetări, care au arătat în mod repetat că pacienții cu lupus prezintă 75% mai multe șanse să sufere de depresie, anxietate, dificultăți cognitive, iar în unele cazuri chiar psihoză, aveau sens din punct de vedere științific.

Similar, pacienții cu SM care acuză probleme cognitive și de memorie prezintă și infiltrări masive ale microgliilor — ce par să provoace distrugeri — în leziunile materiei lor cenușii.[26]

În același timp, motivul pentru care pacienți cu boala Crohn, precum Lila, au prezentat de multă vreme un răspuns mai lent la sarcini cognitive cum ar fi rezolvarea unor probleme simple de matematică în perioadele în care simptomele bolii sunt acute (în comparație cu persoanele care nu suferă de boala Crohn), e faptul că în timpul accentuării simptomelor, pacienții cu Crohn prezintă niveluri mult mai mari de activare a microgliei în creier (în comparație cu perioadele în care boala e în remisiune).[27] Sistemul imunitar hiperactiv al corpului pare să alerteze cumva microglia, care devine la rându-i hiperactivă — la fel ca și celulele albe din partea de jos a corpului.[28]

Scanările de tip PET ale bărbaților cu autism au arătat o abundență a microgliei active, în mod special în cerebel — o regiune asociată cu procesarea informațiilor senzoriale, cu mișcarea și învățarea.[29] La persoanele cu autism, microgliile sunt active mai mult timp și sunt

mai numeroase, provocând mai multă inflamație.[30]

Microglia susține, de asemenea, progresia bolii la pacienții cu Parkinson[31], însă cercetătorii au descoperit că și în boala provocată de virusul West Nile microgliile înghit sinapse într-un ritm alarmant, fiind probabil responsabile cu pierderea cronică a memoriei pe care o raportează mai mult de jumătate din cei care iau virusul.[32] Așa explică de ce, în cazul meu, am suferit un asemenea declin al dispoziției și probleme de memorie după ce am dezvoltat sindromul Guillain-Barré.

Toate acestea pot părea copleșitoare. E un pic înfricoșător să ne gândim că avem un creier atât de sensibil la stimuli.

Însă există totodată cel puțin la fel de multe vești bune, dacă nu chiar grozave, din direcția științei.

O viziune revoluționară asupra stării de bine umane

Înainte de orice, noile date despre modalitatea în care microglia poate răspunde la factorii declanșatori ai stresului și poate provoca un răspuns imunitar în creier ne ajută să înțelegem și mai bine cum stresul și trauma modifică creierul și, prin urmare, dispoziția și comportamentul.

Stresul cronic este pur și simplu încă un factor de mediu care poate deregla microglia, provocând-o să sculpteze excesiv sinapsele și ducând la pierderea unor conexiuni neuronale esențiale. Stresul pe care l-ar putea resimți copiii Lilei și ai lui Katie confruntați cu simptomele cronice și limitările mamelor lor, în combinație cu moștenirile genetice ale familiilor respective și alți factori de stres din mediu, ar putea provoca microglia să curețe sinapse în regiuni ale creierului aflat în dezvoltare, ce în timp ar putea (dar să subliniem că vorbim de cazurile în care nu se intervine în niciun fel) să ducă la perceperea lumii ca un loc întunecat și înfricoșător.

Cu toate acestea, după cum le-am spus amândurora în următoarele noastre discuții, cercetările nu afirmă nicicum că aceste modificări sunt ireversibile. După cum știm, plasticitatea creierului este enormă, remarcabilă și splendidă, inclusiv la vârsta adultă. Și cu atât mai mult în copilărie.

Asta înseamnă că eforturile lor impresionante de-a lungul călătoriei către o stare de bine, precum și toți pașii pe care-i fac în a-i ajuta pe Jason, Mindy și Andrew, cum ar fi angajarea într-un proces terapeutic, sunt extrem de importante.

„Creierul, dimpreună cu microglia, este influențat în mare măsură atât de factorii de stres, cât și de influențele pozitive din mediu“, le asigur pe Lila și Katie. „Așa că orice instrument ați folosi pentru a ameliora nivelul de stres, va influența pozitiv atât creierul propriu, cât și creierele copiilor voștri.“

Pe scurt, noua înțelegere a faptului că microgliile sculptează creierul și că putem diminua activitatea acestora ori chiar că le putem reprograma astfel încât să evităm declanșarea inflamației și pierderea sinapselor, spre a proteja materia cenușie, e o promisiune că pacienți precum Lila și Katie vor putea folosi noi unelte în procesul vindecării lor.

Iar aceasta e o veste încântătoare.

Ștergerea demarcației dintre suferința „mentală“ și cea „psihică“

Când analizăm cazul unor familii precum cea a lui Katie Harrison, care se confruntă cu o pleiadă de tulburări atât fizice, cât și mentale, prin lentila celulelor microgliale imunitare din creier, observăm că tulburările de ambele naturi ale familiei cunosc aproape aceleași origini. La unii membri ai familiei, cum ar fi Katie; mama ei, Genna; unchiul Paul; precum și străbunica, Alice; o combinație de declanșatori inflamatorii și predispoziție genetică provoacă un răspuns autoimun în corp, manifestat la nivelul tiroidei, în cazul lui Katie (boala Hashimoto); la nivelul țesuturilor care învelesc încheieturile, în cazul Gennei (boala țesutului conjunctiv) ori, tot în cazul ei, la nivelul pielii (psoriazis); în celulele beta din pancreasul lui Paul (diabet), precum și în mucoasa intestinală a bunicii lor (boala Crohn).

În cazul tulburării depresive și de anxietate severe a lui Katie, al anxietății vărului Carly, al depresiei Gennei, al tulburării obsesiv-compulsive a lui Paul sau Alzheimerului lui Alice, inflamația declanșată la nivel imunitar a evoluat în profunzimile creierului, pe măsură ce microglia a distrus sinapse, a produs substanțe chimice

inflamatorii și a distrus conexiuni neuronale, provocând boli pe care familia nu a știut niciodată cum să le înțeleagă, cum să vorbească despre ele și cum să le cuantifice sau trateze.

Și există o mare probabilitate ca aceste tulburări să fie legate de nivelurile lor de inflamație fizică.

Însă, așa cum i-am spus lui Katie, nu e întotdeauna astfel. Cercetările asupra gliei au arătat că la unele persoane, cum ar fi Carly, inflamația și boala pot să apară doar în creier și deloc la nivelul corpului. Cu alte cuvinte, aceiași declanșatori care pot provoca inflamație la nivelul unui singur organ sau regiune din corp — cum ar fi pancreasul sau țesuturile care învelesc articulațiile — pot provoca în schimb inflamație doar la nivelul creierului.

Cu excepția unei singure diferențe majore.

Știm, grație muncii lui Beth Stevens, că inflamația din creier nu arată precum inflamația din corp. Când se inflamează, creierul nu se face roșu, nu doare și nu se umflă. În schimb, microglia produce inflamație fie prin secretarea unor substanțe inflamatorii ce provoacă distrugeri unor importante structuri neuronale, fie prin înghițirea și eliminarea sinapselor, așa încât acestea dispar cu totul.

Așa cum celulele albe se adună și inflamează zone din corp, microglia se adună în regiuni ale creierului și distrug circuitele. Oamenii de știință numesc acum acest proces al atacurilor gliale excesive asupra neuronilor și al toaletării în exces a sinapselor neuroinflamație (sau neurodegenerare, în cadrul bolilor ca Alzheimer sau Parkinson). În tulburări precum autismul, tulburarea obsesiv-compulsivă și în tulburările de dispoziție, specialiștii în neuroștiințe numesc acest proces modificări de neurodezvoltare.

Însă oricum am numi aceste modificări la nivel cerebral, sensul e același: microgliile înghit și distrug sinapse, acesta fiind motorul ce pune în mișcare sute de tulburări și boli diferite, care pentru multă vreme au rămas ca o cutie neagră pentru psihiatrie și neurologie.

Aceasta înseamnă că vechea graniță dintre sănătatea psihică și cea fizică pur și simplu nu există. Când sistemul imunitar al unei persoane este suprasolicitat, în unele cazuri, boala poate să apară la nivelul creierului, iar în altele la nivelul corpului. Poate că se inflamează articulațiile, ori poate că se inflamează mintea — ori amândouă.

Toate bolile grele, urâte și dificil de tratat de natură cerebrală ale

secolului nostru, care în momentul de față sunt din ce în ce mai frecvente, au un numitor comun: microglia activată de sistemul imunitar care produce distrugeri în creier — adesea ca răspuns la aceiași factori care declanșează de la bun început inflamația în corp.

Cercetătorii numesc acest nou domeniu de cercetare — studiul relațiilor dintre sistemul imunitar și tulburările minții — neuroimunologie. Iar știința neuroimunologiei schimbă felul în care percepem corpul uman și suferința umană în general.

*

Neuroimunologia ne ajută să înțelegem mai bine de ce familii precum cea a lui Katie au mai multe șanse de a se confrunta deopotrivă cu probleme de sănătate mentală și de natură autoimună, precum și, din punct de vedere statistic, de ce bolile autoimune par a fi mult mai comune la persoanele cu tulburări de dispoziție și cognitive și la rudele apropiate ale acestora.[33]

Cercetătorii au intuit de mult că ar putea exista o legătură genetică: persoanele cu predispoziție mai mare la infecții severe sau boli autoimune sunt probabil mai predispuse genetic la depresie, tulburare bipolară și Alzheimer. Și viceversa.

Doar că cercetările nu au confirmat această ipoteză. Nu a fost descoperită o explicație genetică pentru această corelație statistică evidentă. Mai mult, în cadrul unui studiu desfășurat pe mai mult de opt mii de subiecți, persoanele cu tulburări de natură autoimună prezentau risc sporit de depresie, independent de predispoziția genetică la depresie. Iar cei cu depresie prezentau o probabilitate mai mare de a dezvolta tulburări autoimune, independent de predispoziția genetică la boli autoimune.[34]

Perceperea interconectivității sistemelor imunitare ale creierului și corpului — cu microglia în centrul poveștii — ne ajută să înțelegem în sfârșit de ce acest lucru e adevărat în cazul familiilor precum neamul Harrison.

Cu toate acestea, așa cum îmi spune Katie, familia sa nu a privit niciodată dificultățile emoționale și mentale ca fiind legate de cele fizice și de natură autoimună. „Noi din legătura creier-corp am înțeles, cel mult, că boala țesutului conjunctiv i-a făcut mamei viața mai grea, așa că nu era de mirare că se simțea deprimată.“

Katie și familia sa nu sunt un caz izolat. Majoritatea persoanelor cu tulburări de natură cerebrală nu-și percep tulburările ca având ceva de-a face cu starea celulelor imunitare ale creierului, deoarece nici măcar nu știu că aceste celule există. Și pentru că nu înțeleg că sistemul imunitar al creierului poate duce la boli, la fel ca sistemul imunitar al corpului, nu-și pun problema unor noi abordări ce ar putea să-i ajute să obțină o sănătate cerebrală mai bună și, prin asta, o viață mai bună.

Cu prilejul următoarei convorbiri cu Katie pe Skype, aceasta mărturisește că „toate aceste informații îmi provoacă anxietate". Nu mă miră. Sunt informații greu de procesat; inclusiv pentru mine. Însă aceste date științifice ne oferă, de asemenea, o nouă fereastră promițătoare întru înțelegerea unui spectru de tulburări ale minții azi intratabile, astfel încât să putem căuta noi metode de tratament și de alinare a suferinței atâtor oameni.

Recent, îmi spune Katie, medicul ei specialist în medicină integrativă a informat-o că are un nivel „ridicat" de biomarkeri inflamatorii pentru proteina C-reactivă. „Și, totuși", îmi spune ea, „până acum niciun medic nu mi-a spus că un nivel ridicat de markeri inflamatorii ar fi asociat cu mai multe tulburări mentale." E evident, spune ea, că familia ei este un studiu de caz pentru buclele de feedback dintre funcțiile imune ale corpului și cele ale creierului. „Dar în toți anii aceștia nu am auzit niciun practician să pomenească măcar în treacăt cuvinte precum «microglia» sau «neuroinflamație», ori măcar să-mi spună ceva despre circuitele creierului!"

Katie crede că, dacă am putea privi creierul în lumina acestor informații recente, „cercetătorii s-ar putea concentra mai mult pe microglii și neuroinflamație, iar familii cum este a mea ar putea beneficia de noi căi de tratament. În definitiv, știința medicală încearcă să ajute sistemele noastre imunitare să funcționeze mai bine și sănătatea fizică să atingă parametri optimi. Și eu aș vrea să am un sistem imunitar mai robust și microglii mai sănătoase."

Acest decalaj în timp dintre descoperirile științei și situația pacienților nu e chiar surprinzător. După cum spunea Thomas Kuhn, filosof al științei (parafrazându-l aproximativ), e nevoie de circa două decenii pentru ca o modificare de paradigmă din lumea cercetării să ajungă în cabinetele practicienilor.[35]

Acestea fiind spuse, o reasigur pe Katie că, deși psihiatria continuă să

fie oarbă față de această știință, în laboratoarele de cercetare se lucrează intens la identificarea de noi perspective care să ducă la noi metode de tratament.

Însă pentru a înțelege mai precis felul în care știința poate folosi întreg potențialul pozitiv al microgliei, a trebuit ca oamenii de știință să înțeleagă mai întâi cum interacționează microglia cu sistemul imunitar al corpului. Dacă bolile fizice și inflamația din corp, precum lupus, gingivita, infecțiile bacteriene, boala Crohn — ori pur și simplu răspunsul inflamator la stresul cronic, fără semne de boală fizică — declanșează inflamație în creier, care la rândul său provoacă microglia să distrugă cu entuziasm exagerat sinapse, cum anume comunică în mod direct sistemul imunitar al corpului cu creierul?

Cum e posibil ca celulele albe ale corpului și celulele microgliale ale creierului să-și poată trimite mesaje unele altora?

18 Niveluri crescute de markeri imunitari inflamatori apar și în cazul persoanelor cu autism.[19]

Capitolul 5

O punte către creier

S-a spus de multe ori că știm mai multe despre sateliții lui Jupiter și inelele planetei Saturn decât despre ce se află în interiorul craniului nostru. [1] Jonathan Kipnis, cunoscut drept Jony (pronunțat Io- ni) prietenilor săi, și-a propus să schimbe acest lucru încă de pe vremea când era student. Încă din 2003 — cu aproape un deceniu înainte de revoluția imunității cerebrale în știință — Kipnis, care la vremea aceea se afla în anul patru de doctorat, era convins că sistemul imunitar al corpului joacă un rol în tulburările psihiatrice și bolile neurologice autoimune.

Astăzi, Kipnis, trecut de patruzeci de ani, cu părul său închis la culoare și tuns scurt în care au început să apară fire argintii, cu o barbă scurtă și neîngrijită ce îi dă un aer la modă și o aparență tinerească pe care ai asocia-o mai degrabă cu un profesor de filosofie decât cu un om de știință, ocupă funcția de director al Centrului pentru Imunologie Cerebrală și Glia, fiind și șeful Departamentului de Neuroștiințe al Universității din Virginia. Dar în 2003, când se pregătea să încheie doctoratul la Institutul de Știință Weizmann din Rehovot, Israel, mulți dintre profesorii săi îl priveau cu suspiciune.[19]

În cadrul unuia dintre primele sale experimente ca student, Kipnis a experimentat alterarea sistemului imunitar fizic la șoareci, prin eliminarea celulelor-T. Celulele-T sunt sergenții sistemului imunitar; acestea anunță soldații sistemului — celulele albe — când și unde să lanseze atacuri împotriva infecțiilor și a patogenilor infiltrați în organism. Odată cu eliminarea lor, Kipnis a descoperit ceva surprinzător: funcțiile cerebrale au fost dramatic alterate. Deodată, acești șoareci nu mai erau capabili să învețe la fel de ușor ca șoarecii normali. Iar după reintroducerea celulelor-T, capacitatea de învățare revenea la normal.[2]

Tânărul Kipnis a tras concluzia că acest domeniu necercetat de nimeni era esențial. Dar când le-a prezentat colegilor săi prima lucrare în care demonstra legătura dintre celulele-T și cogniție la șoareci, „aceasta a fost foarte prost primită de către toți cei cărora le-am prezentat-o“, după cum spune chiar el. „Profesorii au insistat că mă înșelam și că descoperirile mele nu aveau cum să fie adevărate.“ Cineva a mers chiar atât de departe încât să-i spună, cu o doză serioasă de sarcasm, „Pe viitor, când va trebui să invit pe cineva să discute pe subiecte

ezoterice la o conferință, te invit pe tine“.

Kipnis nu s-a lăsat descurajat. Până în 2004, când a încheiat studiile de doctorat, a fost coautorul a nu mai puțin de șapte lucrări pe subiectul legăturii creier-sistem imunitar, pe care el o considera validă, chiar dacă misterioasă. Într-un studiu de-a dreptul profetic, investiga posibilitatea ca o vătămare a sistemului nervos central să provoace misterioasele celule îngrijitoare ale creierului, microgliile, să contribuie cumva la degenerarea neuronală. Se întreba chiar dacă nu cumva celulele-T din corp ar comunica cu microgliile în moduri care ar putea influența bolile neurologice autoimune și tulburările psihiatrice.[3]

„Cu toate că acum 15 ani încă se credea că nu există nicio conexiune cunoscută între cele două sisteme, eu am știut că asta nu poate fi adevărat; sistemul imunitar trebuie să aibă o influență asupra creierului“, spune Kipnis, cu accentul său rusesc-israelian pasional (înainte de-a se muta în Israel cu familia, în 1990, pentru a fugi de colapsul Uniunii Sovietice, a crescut în Republica Georgia). Vorbește despre ceea ce în medicină este de multă vreme considerat „comportament de boală“: persoanele depresive, „se simt bolnave și fizic. Își pierd apetitul. Sunt atât de obosite că nu se pot mișca“. El simțea că există o legătură creier-corp.

În 2005, după terminarea doctoratului și după un scurt postdoctorat la Institutul Weizmann, Kipnis s-a mutat în Statele Unite. În 2010, a publicat rezultate de cercetare pe șoareci care demonstrau că, atunci când produceau anumite substanțe chimice, celulele-T conduceau și la deteriorări cognitive.[4] Era evident că celulele-T exercitau o influență directă asupra creierului.

Pe atunci deja începea să existe un oarecare interes față de celulele microgliale și rolul lor de-abia descoperit — ca fiind celule imunitare — în guvernarea sănătății creierului. Poate că sistemul imunitar al corpului comunica cu celulele imunitare ale creierului? Dar oare cum era posibil ca un răspuns imun supra-activ al corpului să comunice și să influențeze comportamentul microgliilor? Până în 2015, spune Kipnis, „întrebați orice neurolog și vă va spune că era din ce în ce mai limpede că tulburările neurologice sunt întotdeauna asociate cu un grad de disfuncționalitate a sistemului imunitar“.

Și totuși, chiar dacă cercetătorii începeau categoric să accepte că această legătură există, „încă nu puteam să studiem interacțiunea creier-imunitate la nivel mecanic“, explică el. „Știam că din abordarea noastră lipsea o piesă majoră.“

Un gol științific enorm.

Oamenii de știință care s-au gândit să privească

Mulți dintre marii oameni de știință par să fie înclinați în a angaja și a îndruma postdoctoranzi de calitate, iar Jony Kipnis cu siguranță nu face excepție.

În 2015, Antoine Louveau, postdoctorandul lui Kipnis care lucra în laboratorul său de la Universitatea din Virginia, învățase, cu siguranță, la fel ca toți oamenii de știință, că singurul organ important lipsit de o conexiune fizică cu sistemul imunitar este creierul.

Însă tot mai multe dovezi contraziceau de-acum această dogmă. Alte cercetări recente (pe animale), descoperiseră că, atunci când injectezi celule-T în creier, acestea reușesc cumva să coboare în corp și să ajungă la nodulii limfatici cervicali.

Aceste date pur și simplu nu aveau sens. Dacă sistemele imunitare ale corpului și creierului nu au punți anatomice care să le conecteze, atunci cum e posibil ca niște celule-T injectate în creier să apară în alte părți ale corpului?

„Nu toate celulele injectate în creier ajung în corp, însă unele chiar ajung“, explică Kipnis. „Întrebarea e cum au ajuns acolo? Și cum au făcut să părăsească creierul?“ Kipnis și Louveau erau tot mai intrigați de o regiune care se află imediat în vecinătatea creierului, numită spațiu meningeal. Spațiile meningeale sunt compuse din straturi de membrane care învelesc creierul imediat sub craniu, ca o scufie protectoare foarte subțire. La vremea aceea, se credea că principala funcție a acestor membrane meningeale era să susțină lichidul cerebrospinal în care plutește creierul.

Kipnis și Louveau au vrut să analizeze mai îndeaproape aceste spații meningeale. Louveau a descoperit o cale de a fixa ferm meningele creierului de șoarece de calota craniană înainte de-a decoji membrana meningeală. Astfel, a reușit să o examineze în decorul său natural, așa încât să poată observa această rețea vastă intactă (de obicei, cercetătorii îndepărtează mai întâi țesutul, pentru a-l manevra pe lamele), iar abia mai apoi să treacă la disecție.

A fost primul care a făcut asta în această manieră.

Louveau a fost șocat de ce a văzut în țesutul cerebral prin lentilele microscopului. În fața ochilor săi se afla ceva ce nu ar fi trebuit să se găsească acolo: în spațiile meningeale se aflau vase limfatice.

A înțeles de îndată ce descoperire majoră făcuse.

Sistemul limfatic este parte a sistemului circulator al corpului, fiind responsabil cu transportul celulelor imunitare — armatele de celule albe coordonate de celulele-T — prin corp. Vasele limfatice merg prin corp la fel cum izvoarele subterane străbat solul.

Să spunem, de exemplu, că alergi pe un drum mocirlos, aluneci și-ți julești un genunchi. Celulele-T își trimit armatele de celule albe în marș spre țesuturile din jurul genunchiului pentru a proteja corpul de intruziunea bacteriilor, ciupercilor și microbilor care colcăie în locul în care ai făcut contact cu solul. Această brigadă imunitară ajunge în locul precis al rănii prin acest sistem complex al vaselor limfatice.

Vreme de sute de ani, manualele medicale au spus că, din punct de vedere anatomic, aceste vase limfatice nu au cum să existe în creier. Iar faptul că vasele limfatice nu puteau exista în creier reprezenta o dovadă a faptului că sistemul imunitar nu avea nicio jurisdicție asupra minții.

Însă Louveau avea sub nasul său o mulțime de vase limfatice ascunse în membrana meningeală care înconjoară creierul — adică tocmai acolo unde nu ar fi avut ce să caute.[5]

„L-am sunat pe Jony să vină și să privească și el prin microscopul meu“, își amintește Louveau. „Cred că avem ceva aici“, i-a mai spus.

Jony a înțeles imediat ce însemna această descoperire. Dar știa și că ar fi putut fi o eroare. În stilul său direct, i-a spus lui Louveau: „Hai să ne asigurăm că avem dreptate“.

„La început, am fost sceptic“, își amintește Kipnis. „Îmi venea greu să cred că în corpul uman ar fi existat structuri de care să nu știm. Credeam că întreg corpul este cartografiat și că marile descoperiri s-au încheiat undeva pe la jumătatea secolului trecut.“

Kipnis a mers imediat la „un coleg pe care l-am întrebat dacă ar avea markeri cu care să notăm aceste vase, pentru a ne asigura că era vorba despre vase imunitare“. (Oamenii de știință folosesc markeri

fluorescenți pentru a face ca moleculele de proteină unice unui organ sau sistem anume — în cazul acesta, specifice vaselor limfatice — să strălucească fluorescent când sunt iluminate cu lumină de o anumită lungime de undă.[6])

Colegul lui Kipnis avea ce-i trebuia acestuia. Dar „îmi iroșești markerii", i-a spus lui Kipnis.

Kipnis și Louveau au adăugat markerii în țesut. Și au văzut din nou ceea ce văzuseră întâia oară: vasele limfatice din cutiile craniene care înveleau creierele șoarecilor străluceau într-adevăr în lumini fluorescente. Demonstrația era categorică.[7] „A fost un moment foarte intens", spune Kipnis, cu multă modestie.

Prezența acestor vase imunitare până atunci ascunse a ridicat o nouă întrebare: era, oare, posibil ca aceste vase să fie cumva implicate în transmiterea semnalelor de la creier către sistemul imunitar?

Mai întâi, Kipnis și Louveau trebuiau să reproducă experimentul. Au petrecut următoarele șase luni colaborând cu experți ce studiau vasele limfatice. Rezultatele au fost aceleași de fiecare dată când au reprodus experimentul. „Trebuia să ne demonstrăm nouă înșine dincolo de orice îndoială, înainte de a publica rezultatele", explică Kipnis.

Când le-a arătat colegilor de departament ce descoperiseră, „aceștia ne-au spus că trebuie rescrise manualele", își amintește Kipnis. După două decenii de căutare a unei punți între creier și sistemul imunitar, laboratorul său descoperea veriga lipsă.

Au publicat descoperirile în 2015. Lumea științifică a fost uluită. În concluzia articolului, Kipnis și colegii săi afirmau că „dogmele actuale privind… privilegiul imunitar al creierului trebuie reconsiderate".

Însă scepticismul nu a dispărut dintr-odată: poate că așa stăteau lucrurile cu creierul șoarecilor, dar cum rămâne cu creierul uman? În următorul an, laboratorul lui Kipnis, în colaborare cu un grup de cercetători de la NIH[20], a demonstrat că vasele limfatice erau prezente și în creierul uman, nu doar în cel al șoarecilor.[8]

Grupul de cercetare a studiat cinci voluntari sănătoși — doi bărbați și trei femei — injectând în creierele acestora o culoare de contrast lipsită de riscuri și scanând mai apoi creierul în instalația de IRN. Apoi au mărit imaginile 3D, ceea ce le-a permis să observe prezența acelorași vase limfatice pe care le observaseră la șoareci. Kipnis și colegii săi au început să creeze prima hartă a rețelei limfatice

meningeale a creierului uman, oferind astfel oamenilor de știință o direcție cu totul nouă în înțelegerea și tratarea tulburărilor umane neurologice și imunitare.

Ideea potrivit căreia creierul nu e conectat cu sistemul imunitar al corpului a fost răsturnată după un singur experiment derulat în laboratorul lui Kipnis. De atunci, alți cercetători din toată lumea au reprodus experimentul și au comparat datele obținute. Revista Science a considerat deescoperirea lui Kipnis una dintre cele mai importante zece descoperiri ale anului 2015.

Dar, în cuvintele sale: „Cu siguranță nu am simțit că noi meritam această recunoaștere. Am simțit că trebuie să aflăm în ce fel descoperirea noastră e importantă în a ne ajuta să înțelegem mai bine nu doar funcționarea creierului, ci și bolile de care acesta poate suferi“.

O conductă către creier

Descoperirea punților reprezentate de vasele limfatice între creier și corp a deschis poarta spre o multitudine de întrebări pentru cercetători în ceea ce privește bolile. De exemplu, în corp, sistemul limfatic nu doar că duce celulele imunitare la locul infecțiilor pentru a combate intruziunile, dar transportă și deșeurile celulare din zona respectivă, pentru a scăpa de ele. Sunt pași bine coregrafiați și extraordinar de importanți pentru protejarea corpului.

Doar că uneori, în bolile autoimune, cum ar fi artrita reumatoidă, lupus sau scleroza multiplă (ori în boli precum cea de care sufăr și eu, Guillain-Barré), sistemul imunitar devine supractiv și trimite mesaje greșite. Celulele imunitare încep să atace țesut sănătos, vătămând și mai mult corpul.

Acum, spune Kipnis, „putem începe să ne punem întrebări cu privire la mecanica acestor procese în creier. Acum știm că și creierul este la fel ca oricare alt țesut, conectat cu sistemul imunitar periferic prin vasele limfatice meningeale“.

Ar fi fost, oare, posibil ca sistemul limfatic să impulsioneze cumva celulele imunitare din creier — microgliile — să producă un răspuns imunitar supractiv, conducând la neuroinflamație, ori să provoace microgliile să consume sinapse?

În momentul de față nu știm. Dar știm, spune Kipnis, că spațiile meningeale găzduiesc celule imunitare din corp ce pot elibera citokine, care la rândul lor influențează circuitele cerebrale.

Rezultatele lui Kipnis au deschis o altă direcție de cercetare. Din moment ce vasele limfatice ar trebui să contribuie la curățarea creierului, e posibil ca în anumite cazuri creierul să nu fie curățat corespunzător?

„Noi credem că aceste vase joacă un rol major în orice boală neurologică cu componentă autoimună“, continuă entuziast Kipnis. Să luăm cazul bolii Alzheimer. „Știm că în Alzheimer există acumulări de bucăți mari de proteine în creier. Noi credem că acestea se acumulează deoarece nu sunt îndepărtate eficient de către aceste vase.“

E nevoie, spune el, ca „sistemul de canalizare să funcționeze corespunzător“. Iar în cazurile de Alzheimer știm că „odată cu vârsta, aceste vase limfatice sunt tot mai reduse în dimensiuni. E o problemă de instalație, cel puțin parțial. E posibil ca starea acestor vase să contribuie la declanșarea bolii. Așa că, ne întrebăm ce ar fi dacă am putea preveni înfundarea lor sau dacă le-am putea desfunda?“.

Sau, adaugă el zâmbind, „ce-ar fi dacă am putea amâna vârsta la care oamenii fac Alzheimer până mult mai târziu, să zicem că până pe la 160 de ani!“. Bunica lui are 93 de ani, îmi spune, „și semnele Alzheimerului abia încep să apară. Dacă am putea împinge vârsta debutului mai încolo, atunci am avea de-a face cu o boală complet diferită. Una care nu ne-ar îngrijora mai deloc“.

Kipnis folosește analogia „colectării gunoiului din locuințe“ când descrie sistemul limfatic. „Dacă m-aș ocupa mai multă vreme de gunoiul tău, aș ajunge să știu ce alimente și chimicale există în corpul tău. Același lucru e valabil și în ceea ce privește sistemul imunitar. Misiunea sistemului imunitar e să observe mereu îndeaproape, pentru a interveni prompt atunci când e cazul. Dacă vede bacterii sau alți invadatori, se va grăbi să se ocupe de ei. Dar dacă, la locul infecției, corpul trimite mesajul greșit celulelor imunitare, ori acestea nu înțeleg corect mesajul și răspund în mod eronat, atunci avem o problemă.“

Acum imaginați-vă, continuă el, „că am putea găsi o metodă să intervenim și să corijăm mesajele eronate dintre creier și sistemul vaselor limfatice. Cum ar fi dacă am putea intercepta mesajele greșite, pentru a le înlocui cu unele corecte?“

Jonathan Kipnis și Beth Stevens, împreună cu echipele lor, ne-au arătat două lucruri nemaipomenite. Nu doar că creierul este un organ imun sensibil și complex, plin de mici celule imunitare uneori hiperactive, despre care nimeni nu știa că pot afecta sănătatea sinapselor, însă creierul este conectat și fizic, ba încă angajat chiar într-un dialog continuu cu sistemul imunitar al corpului.

Celulele-T, celulele sangvine albe și — într-o manieră pe care încă nu o înțelegem — microgliile, comunică prin aceste vase limfatice care leagă vasele limfatice ale corpului cu spațiile meningeale — ca niște conducte deschise — și mai departe, cu creierul[21].

Simplu spus, când corpul e bolnav, celulele albe semnalizează moleculelor inflamatorii să anunțe microgliile, Alo! Avem o problemă aici! La atac! Agenții chimici inflamatorii semnalizează glia să treacă la acțiuni agresive, aplicând ceea ce cercetătorii numesc „toxicitate directă“ asupra creierului.

*

Munca acestui număr restrâns de cercetători și descoperirea capacităților microgliei au oferit științei o nouă teorie unificatoare a bolilor de natură cerebrală:

A (Microgliile sunt celulele albe ale creierului.)

+

B (Celulele imunitare ale corpului comunică cu creierul prin mici vase ce conectează corpul și creierul.)

= C (Orice declanșează boală în corp poate foarte simplu să influențeze sistemul imunitar al creierului, provocând îmbolnăvirea acestuia.)

Există încă multe întrebări ce așteaptă un răspuns, desigur, în ceea ce privește relația dintre microglii și semnalele imunitare ce traversează căile vaselor imunitare meningeale în creier[22].[10]

I-am adresat lui Kipnis una dintre aceste întrebări: „Dacă știm că mesajele imunitare ale creierului ajung la corp și la sistemul imunitar al acestuia prin vasele limfatice, precum și că tulburări de natură

cerebrală, de la depresie, la Alzheimer, sunt tulburări în care microgliile fie elimină markeri inflamatorii care vatămă neuronii și înghit și distrug sinapsele, fie eșuează în eliminarea deșeurilor, atunci cum putem interveni pentru a împiedica microgliile să trimită și să primească mesaje eronate de la bun început?“

„Asta e întrebarea de două sute de milioane de dolari“, îmi răspunde. „Dar acum, că am început să introducem sistemul imunitar în întrebările legate de felul în care sunt afectate circuitele, totul va fi ceva mai limpede.“

Până una alta, descoperirea lui Kipnis ne arată, irefutabil, că sistemul imunitar al corpului are acces direct la creier.

Iar descoperirile lui Beth Stevens sugerează că, atunci când microgliile primesc „vești proaste“ de la corp, încep să distrugă în mod eronat circuitele neuronale.

Eu am numit aceasta teoria microglială universală a bolii.

19 Vezi cartea Neuroimunitatea, de dr. Michal Schwartz, București, Lifestyle Publishing, 2017. (N.red.)

20 Acronim pentru National Institutes of Health, principala agenție guvernanentală din SUA responsabilă cu cercetările din domeniul biomedical și al sănătății publice. (N.red.)

21 Creierul și corpul se pot angaja în dialog și prin alte portaluri. Microgliile par să joace un rol esențial în menținerea barierei hematoencefalice. Când detectează vreun pericol la nivelul acestei bariere, se grăbesc să curețe deșeurile celulelor moarte sau vătămate și să izoleze zona rănită. Oare primesc mesaje de la sistemul imunitar pentru aceasta? Nu știm.[9]

22 Kipnis subliniază că vasele limfatice meningeale ale creierului nu trebuie confundate cu sistemul glimfatic al corpului. Sistemul glimfatic, care acoperă coloana vertebrală și craniul și care transportă lichidul cerebrospinal prin țesuturile creierului, „spălând“ astfel creierul de deșeuri, în cuvintele lui Kipnis, „este controlat în mod direct de vasele limfatice meningeale“.

Capitolul 6

„Nu par să existe noi soluții“

E o duminică răcoroasă, la final de august, în Cos Cob, Connecticut. O dimineață în care vântul venit dinspre ocean șuieră în catargele bărcilor — cântecul bine-cunoscut al porturilor.

E însorit, aerul nu e foarte umed, o zi de vară cum nu se poate mai frumoasă. Gemenii de 19 ani, o fată și un băiat, ai lui Heather Somers se pregătesc să se întoarcă la colegiu pentru al doilea an de studii. Heather știe că ar fi momentul să găsească o metodă de a petrece niște momente frumoase cu familia — să facă o tartă cu afine, să organizeze o zi pe barcă, să ofere un pic de liniște și siguranță maternă după câteva zile pe drept cuvânt dificile. De fapt, după o vară de coșmar. Dar ea a reușit mereu, în ciuda tuturor crizelor, să-și ajute fiica, fiul, soțul și pe ea însăși.

Heather e o regină a rezolvării problemelor, o campioană într-ale ajutorării, conceperii strategiilor, limpezirii crizelor de familie aparent insolvabile. Însă azi i-a ajuns. Simte că e precum copacul cel darnic din povestea pentru copii pe care obișnuia să le-o citească gemenilor ei când erau foarte mici. Le-a oferit atât de mult din energia ei vitală celor pe care-i iubește, încât azi nu mai are nimic de oferit.

Așa se face că în această zi, Heather, o profesoară de liceu în vârstă de 55 de ani, se ascunde de familia ei în curtea din spate, într-o căsuță dărăpănată dintr-un copac, așezată cu spinarea pe scândurile crăpate, pe care chiar ea le vopsise în albastru „coajă de ou“ pe vremea când copiii săi erau mici. S-a poziționat astfel încât cei din casă să nu o poată vedea sau auzi.

Așteaptă ca acel „ceva“ — ceva „întunecat și ciudat“, căruia nu-i poate da un nume și pe care nu-l poate explica — să crească în interiorul ei și să iasă afară în rafale neplăcute de plâns. Plânge până ce saliva și mucii încep să formeze o pată pe tricoul ei albastru. După o vreme, plânsul o epuizează și adoarme puțin.

Este trezită din semi-inconștiența ei de sunetul unor voci.

Copiii și soțul s-au împrăștiat prin grădină și-i strigă numele. „Mamă!“, se aude vocea fiicei. „Mamă!“, se aude vocea fiului. „Heather!“, strigă soțul.

Heather nu răspunde, dar nu pentru că ar ascunde ceva sau ar pune la cale vreo viclenie, ci pentru că nu vrea ca gemenii să o vadă așa. Nu trebuie să o vadă așa, gândește ea.

În clipa următoare aude cum Jane, fiica sa, urcă scările până la căsuța din copac. Capul lui Jane apare prin deschizătura ușiței. „Mamă?“, spune fata. „Mamă, ce faci aici? Ești bine? Unde ai fost? Te-am căutat peste tot!“ Apoi îi vede fața și exclamă, „Oh, Doamne, mamă, ce s-a întâmplat?“.

*

Câteva săptămâni mai târziu, Heather stă la masa mea din bucătărie, sorbind dintr-un smoothie de culoare verde, pe care l-a adus cu ea; eu țin în palme cana mea obișnuită cu ceai Earl Grey. Ne-am cunoscut prin niște prieteni comuni care locuiesc pe-aproape și pe care-i vizitează când o lasă pe Jane la colegiu.

În dimineața aceea teribilă de-acasă, îmi spune, totul începuse destul de normal. Și-a făcut exercițiile de yoga, a mâncat două felii de toast paleo. A hrănit câinele și pisica, a făcut ordine în frigider, după care a ieșit în terasa care dă în curte.

„Gemenii își împrăștiaseră lucrurile peste tot; mormane de haine murdare, pantofi și chestii pe care le strângeau ca să le ia cu ei la școală peste câteva săptămâni“, spune Heather. „Din pungile desfăcute cu o seară mai înainte și lăsate pe masă se împrăștiaseră pe jos chipsuri.“ A început imediat să strângă. „Probabil ca să-mi distrag atenția“, adaugă ea.

Era obosită. Cu o zi înainte, Jane o sunase panicată. Jane își petrecea ultimele două săptămâni dintr-un stagiu la New York și o sunase să-i spună că nu se simte bine. Părea agitată: rămânea fără aer, vorbea și plângea aproape incontrolabil. Heather i-a spus că vine în oraș să o ia. Era doar la o oră distanță.

Să lase baltă orice ar fi făcut pentru a o ajuta pe fiica sa nu era ceva nou pentru Heather. „Jane suferă de atacuri de panică groaznice încă din liceu. A luat Prozac și noi am făcut tot ce am putut pentru a o ajuta. În momentele cele mai dificile, când anxietatea era de nesuportat, făceam cu ea ture pe terenul de sport al școlii ei și o ajutam să respire profund“, își amintește Heather. Jane deținea, de asemenea, un temperament adolescentin pronunțat, „iar când nu avea

nevoie de mine să o liniștesc, mă abandona într-o clipită“.

Heather s-a suit imediat în trenul expres pentru a o aduce pe Jane de la New York acasă. „A treia criză pe vara asta“, îmi spune. „Am știut că e mai bine să stea acasă, unde poate să meargă la terapeut și la psihiatru.“

„Jane era atât de speriată de ce s-ar întâmpla dacă nu termină stagiul, că atacul de panică s-a lungit pe toată durata drumului cu trenul spre casă“, spune Heather. „Am încercat să spun lucrurile corecte, dar orice aș fi zis — fie că-i validam sentimentele sau că o încurajam că va trece peste asta — se înfuria la fel de tare. Și, chiar dacă știu că se supără așa rău pe mine pentru că sunt singura persoană cu care se simte suficient de în siguranță ca să-și verse frustrările, a ajuns să-mi testeze limitele. Mă văd nevoită să respir adânc și să eliberez din emoții, deoarece ea chiar nu e bine. Iar adultul sunt eu, în definitiv.“

În dimineața aceea, când mătura terasa și copiii dormeau în casă, a privit deodată în sus la căsuța construită de soțul ei, David, când copiii lor erau mici. „Era destul de răcoros pentru o dimineață de august“, spune. „Era ceva în briză, poate mirosul toamnei ce bătea la ușă, ce m-a făcut să mă gândesc la dimineții de demult, când le duceam copiilor gustări în căsuța din copac și cum petreceau după-amiază după după-amiază prefăcându-se că sunt pirați sau citind vrafuri de cărți de la bibliotecă. Încă îmi amintesc cum îi duceam lui Jane și prietenilor ei biscuiți cu scorțișoară și ceaiuri și le așezam pe o față de masă roșie în careuri. Și am început să simt lacrimi curgându-mi pe obraji“, îmi povestește.

Heather suferă, de asemenea, de propriile crize de sănătate. Are artrită reumatoidă, o boală autoimună în care sistemul imunitar al corpului atacă din greșeală articulațiile, provocând dureri și inflamație. S-a îngrijit de simptomele ei vreme de 15 ani. „Mie îmi amorțesc în principal brațele și umerii“, îmi spune. Recent a fost diagnosticată și cu sindromul Sjogren, o boală autoimună în care sistemul imunitar atacă glandele care produc salivă, ducând la ochi și gură uscate, dar și la osteoartrită, o tulburare degenerativă a cartilajelor și oaselor.

Apoi, pe lângă atacurile de panică ale lui Jane, Heather mai e îngrijorată și pentru soțul său, David. Cu zece ani în urmă, David, care la vremea aceea era medic activ în armată, a trecut cu un jeep peste un dispozitiv explozibil improvizat, în Afganistan, zburând pur și simplu prin parbriz. A suferit un traumatism cranian. Și-a recuperat mersul, cu ajutorul unui baston, dar încă suferea de sindrom post-contuzional.

„Cât a fost mobilizat, copiii au dormit cu mine“, își amintește Heather. „Timp de vreo doi ani. Uneori mă temeam atât de mult că ar putea păți ceva, că simțeam că-mi pierd mințile. Apoi, după accident, când a venit acasă, îl trezeam noaptea și-i spuneam că mi-e prea frică pentru ce ar putea aduce viitorul ca să pot dormi.“

Ca mulți alți veterani, David a avut parte de consiliere și medicație din partea Administrației Veteranilor, însă Heather, la fel ca multe soții de veterani, a trebuit să acopere efectele absenței lui, având grijă de muncile gospodărești, precum și de îndatoririle parentale, câtă vreme David, așa cum era de așteptat, și-a concentrat energiile în reînvățarea mersului și a șofatului. „Este un tată și un soț minunat“, subliniază Heather. „Atât de răbdător, de sensibil, de inteligent. Dar a trecut prin multe, iar la un moment dat ne îngrijoram că va trebui să trăiască într-o casă de veterani, pentru că, în funcție de starea lui, pe măsură ce îmbătrânește, dar și a mea, s-ar putea să nu pot avea grijă de el când vom fi trecut amândoi de șaptezeci de ani.“

În condițiile acestea, an dificil după an dificil, nivelul de anxietate al lui Heather a tot crescut. „Am suferit de anxietate ușoară încă de pe vremea când eram în liceu“, îmi spune. „Îmi amintesc cum, în liceu, mergeam la bibliotecă și căutam în dicționare expresii precum «cădere nervoasă». Nu cred că aveam mai mult de paisprezece ani.“ Dar trăirile de-atunci nu erau de nesuportat, astfel că Heather a reușit să navigheze prin aceste sentimente.

Odată, după ce avea de-acum peste douăzeci de ani și se muta la New York pentru a merge la primul său loc de muncă, își amintește că „am fost la o petrecere îmbrăcată într-o rochie magenta și mi-am dat seama că mă îmbrăcasem complet anapoda. Toată lumea era îmbrăcată în negru“. Deși acesta e un exemplu de anxietate-de-vară — când îți faci griji că vei ieși în evidență prea mult din cauza hainelor tale — pentru Heather, spune ea, a dus la o „anxietate extremă și ură de sine. Eram foarte nesigură pe mine și mă simțeam intimidată de toată lumea“. În timpul acelor ani, îmi mai spune, a observat ceva ce nu a mai putut uita: „Am văzut că alți oameni de vârsta mea se simțeau mult mai bine în pielea lor“.

Ani la rând a încercat să-și gestioneze emoțiile, încercând să ignore „zgomotul alb“ tot mai intens al anxietății, murmurând mereu în fundalul minții sale. Apoi, ajunsă la 35 de ani, în urmă cu 15 ani, chiar înainte de accidentul lui David — a fost diagnosticată cu distimie, o formă de depresie marcată de o pierdere a interesului pentru viață, precum și de tulburare de anxietate generalizată. Un an mai târziu era diagnosticată cu artrită reumatoidă. „Am știut că ceva

trebuie să se schimbe“, îmi spune. A inițiat o practică serioasă de yoga care a ajutat-o să-și calmeze corpul și mintea, devenind chiar îndrumătoare în metode de reducere a stresului pe bază de mindfulness. A pus și bazele unui program de curs de mindfulness pentru studenții de la școala sa. „Dacă nu erau yoga, mindfulness și hrana verde, probabil că nu ajungeam până aici, cu tot ce am avut de dus.“

Înșiruie, fără urmă de autocompătimire, o listă a medicamentelor pe care le ia: medicamente antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS), Pepcid, Plaquenil pentru artrită, Trazodone pentru insomnie, Zoloft pentru depresie și anxietate. „Am trecut prin atâtea crize cu sănătatea mea, a soțului, iar acum a fiicei mele, că am ajuns să trăiesc așteptând să se întâmple mereu o urgență“, spune. „Chiar și Ian, fiul nostru, a întâmpinat o grămadă de dificultăți până să termine liceul. I-a fost diagnosticată o tulburare de învățare, disgrafie și ADHD, iar de migrene suferă de ani de-acum. Dar e și un pianist remarcabil.“ Zâmbește și adaugă că „au fost destule chestii de care a trebuit să avem grijă“.

O parte din constelația de probleme cu care se confruntă, crede ea, „țin de genetica familiei, o parte vin din toate necazurile pe care le-am avut, din traume și stresul accentuat prin care am trecut. Un amestec de factori genetici și de mediu“.

Heather se simte „un pic rău“ numai și când vorbește despre toate acestea, îmi spune când suntem în bucătăria mea. Își freacă brațele cu palmele, ca și cum i-ar fi frig, deși e o zi toridă. „Brațele mele amorțesc mereu. Sunt prea stresată ca să mănânc, nici cina nu pot s-o pregătesc“, spune. „Ca să fiu sinceră, tot ce vreau să fac e să mă întind și să mă uit toată ziua la Netflix. Nu mă descurc cu toate astea. Simt că-mi este afectată și memoria. Nu-mi amintesc nimic. Uneori, nici o conversație normală nu pot să port.“ Uneori, mai spune, „am o senzație cumplită în intestine, ca și cum cineva mă lovește în stomac și trebuie să fug repede la baie. Trăiesc cu sentimentul ăsta teribil că nimic nu va mai fi vreodată cum trebuie“.

Cu toate acestea, adaugă, „am abordat mereu problemele pe rând, începând cu cele mai urgente, indiferent de situație. Dar ani și ani m-am întrebat în secret, Oare când mă voi prăbuși? Cred că a sosit momentul acela“.

Și așa ajungem la dimineața incidentului din căsuța din copac.

În dimineața aceea, în timp ce mătura terasa, s-a gândit: „E prea mult“. O durea întreg corpul. Ba chiar și creierul. „Mă simțeam atât de copleșită de anxietatea asta zdrobitoare care vine la pachet cu tulburări de natură autoimună și de grijile acute și confuzia legate de problemele fiicei mele — ca și cum aș fi soră medicală pentru totdeauna — că pur și simplu m-am dus să mă ascund.“ Soarbe o înghițitură din sucul de kale-morcov-ghimbir. „În căsuța din copac. Unde am rămas câteva ore. Timp în care familia mea m-a căutat. Iată-mă-s, o femeie matură de cincizeci și cinci de ani.“

În orele petrecute în căsuța din copac, i-a trecut prin minte, nu pentru prima oară, că „femeile muncesc mult și au grijă de toți ceilalți și pretindem că suntem bine, chiar și când nu suntem. Ne ignorăm nevoile pentru atâta amar de vreme, ca să putem crește copiii ăștia frumoși“. În timp ce vorbește își îndreaptă părul scurt și negru de pe tâmple cu degetele. „Iar ideea e mereu aceeași: că toată lumea va fi bine. Vom avea o familie fericită, copiii vor pleca la studii sănătoși și bine pregătiți, iar mama îi va susține 100%. Însă apoi, deodată, ei nu sunt bine. Și nu sunt nici eu bine. Și asta e ca o rană primordială. Fiica mea suferă atât de mult și, în ciuda tuturor eforturilor mele, eu nu o pot ajuta. Ea nu e mereu drăguță cu mine, mă trage în toate direcțiile. Familia mea își descarcă frustrările pe mine. Toată grija mea de decenii, în care mi-am ascuns oboseala și durerea pentru a fi alături de ei — am făcut toate astea deoarece am vrut ca ei să fie bine. Cu toate astea, acum toți suferim. Și nu trebuia să fie așa.“

În dimineața aceea au lovit-o toate acestea și lacrimile au curs pe fața ei cât a stat în căsuța de lemn putrezit din copac.

„Familia mea spune lumii o poveste“, explică mai departe Heather. „Le spunem oamenilor că am artrită și că fiul nostru suferă de ADHD. Nu povestim nimănui despre greutățile lui Dave sau despre faptul că iau Zoloft, ori că Jane ia Prozac și că în primul an de studii a trebuit să întrerupă școala câteva săptămâni din pricina atacurilor de panică.“

„Trăim cu toate acestea în era Facebook Effect, într-o capsulă socială în care oamenii se laudă cu viețile lor perfecte, cu vacanțele și premiile lor. Noi nu postăm despre ce se întâmplă în casa noastră. Oamenii nu vor să audă astfel de adevăruri.“

Recent, când a trebuit să meargă la New York ca să o ia pe Jane, Heather i-a spus unei prietene, care știe despre atacurile de panică, despre terapie și despre medicația pe care o ia fata. Răspunsul prietenei a fost: „Oh, Doamne, care mai e drama de data asta?“

„Cu toții suferim“, continuă Heather, „dar Jane suferă cel mai mult, resimțind din plin moștenirea genetică a familiei și trauma de-a crește cu doi părinți cu boli cronice și cu teama că tatăl său va dispărea.“

Heather a văzut în familia ei ce se întâmplă când persoane care suferă de tulburări de natură cerebrală îmbătrânesc. Bunicul ei a murit destul de tânăr cu Alzheimer, iar doi dintre cei trei frați ai tatălui său au suferit de depresie severă. „Am văzut cum li s-a degradat sănătatea psihică și nu a fost prea plăcut.“ Ca și cum, îmi spune, ai vedea cum se desfac treptat cusăturile unei pături.

„Nu vreau ca viața noastră să o ia în direcția aia. Mi se pare că tulburările cerebrale sunt marea gaură neagră a serviciilor medicale, iar familiile precum a mea sunt blocate în gaura asta.“

„Pare că nu ar exista soluții noi, suntem prinși în aceleași vechi mecanisme: dietă, exerciții, medicamente, terapie cognitiv-comportamentală, terapie dialectic-comportamentală etc. etc.“, spune. „Pur și simplu nu este suficient. Trebuie să fac cumva ca eu și familia mea să depășim punctul ăsta de supraviețuire în care am ajuns.“

E o consolare minoră, spune Heather, dar știe că într-un fel ei nu sunt singuri — cu siguranță nu sunt singurii care se confruntă cu probleme precum cele ale fiicei. Scoate un număr recent din New York Times din poșeta din piele verde deschis și pune revista pe masa de bucătărie. E un articol pe care l-am citit deja, despre crizele de anxietate la adolescenții de azi. Articolul a circulat pe la mulți dintre prietenii mei părinți sau educatori.

Heather își schimbă ochelarii cu rame de baga cu o pereche de ochelari roșii de lectură și se uită peste articol. Pune degetul arătător cu manichiură îngrijită pe un paragraf înainte de a mi-l da. Pasajul subliniat vorbește despre faptul că numărul tot mai mare de adolescenți care se confruntă cu anxietate, depresie, tulburări de învățare și de dispoziție afectează școli precum cea în care lucrează ea. „La toate conferințele de educație la care particip, aud profesori spunând «Există ceva, ceva masiv și misterios care se petrece cu elevii noștri, în special cu fetele; fetele noastre nu sunt bine».“

Tendința este absolut evidentă, trebuie să fiu de acord cu Heather.

O tendință în creștere, de proporții supărătoare

Statisticile la zi legate de depresie și anxietate la tinerele femei din Statele Unite sunt șocante. Una din șase adolescente au raportat într-unul dintre ultimii ani un episod de depresie clinică.[1] Într-un studiu efectuat între 2009 și 2014 pe o sută de mii de copii, cercetătorii au descoperit că, la fete, depresia apare mai devreme, adesea pe la vârsta de 11 ani[2]. La 17 ani, un uluitor procent de 36% dintre fete raportează un episod depresiv — adesea marcat de sentimente de „inutilitate, rușine și vină, plus insomnie“.[3]

Acestea nu sunt simple episoade în care fetele nu se simt bine. Potrivit National Institutes of Health, în anul 2016, trei milioane de adolescenți cu vârste între 12 și 17 ani au suferit unu sau mai multe episoade de tulburare depresivă majoră.[4]

Adică unu din șapte adolescenți în Statele Unite — din nou, predominant la fete.

Această epidemie afectează și băieții, desigur. Numărul băieților care suferă de depresie și anxietate se ridică la aproximativ o treime din cel al fetelor, însă băieții prezintă mai multe tulburări de învățare, tulburări din spectrul autist, tulburări de comportament și tulburări ale deficitului de atenție (care adesea coexistă cu anxietatea).

În momentul de față, încă nu se știe exact ce anume ar putea alimenta tendința aceasta. Nu lipsesc suspecții de serviciu: să fie generația actuală de adolescenți — numită adesea iGen, de care aparțin și gemenii lui Heather, Jane și Ian — afectată negativ de o cultură toxică a rețelelor de socializare? Sunt stresați excesiv de sistemul actual al marilor mize, stresului neîncetat și obligativității reușitei academice? Sau au fost prea protejați de către părinți, așa încât nu și-au dezvoltat mecanismele de adaptare necesare supraviețuirii stresului din viața reală, fiind prea ușor încurcați de mici obstacole sau situații pe care nu le pot controla? Și cât din această tendință se datorează diagnosticului general al acestor tulburări?

E un mister tulburător al științelor sociale contemporane.

Asistarea lui Jane prin dificultățile adolescenței sale a fost uneori foarte dureroasă pentru Heather, mărturisește aceasta. „Cred că mi-a agravat anxietatea și propriile probleme medicale.“ Adevărul e că Heather a dezvoltat o a doua boală autoimună — Sjogren — după ce Jane a început să manifeste semnele tulburării psihiatrice. „Stresul lui

Jane e stresul meu“, îmi spune.

Chiar și episodul recent în care Heather a lăsat totul baltă ca s-o aducă pe Jane acasă pentru o vizită de urgență la psihiatru în urma unui atac de panică generalizat, este, conform studiilor recente, destul de comun. Cabinetele de psihiatrie dedicate adolescenților și centrele private de tratament pentru adolescenți — ceea ce azi se numește industria adolescenților tulburați — sunt nemaipomenit de prospere.

Mai precis, 535 de pediatri din cabinete din mici orașe, precum și spitale de mari dimensiuni, au raportat în anul 2014 o creștere fără precedent a procentajului de copii cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani manifestând simptome de anxietate și depresie.[5] Între 2010 și 2013, procentul copiilor diagnosticați cu tulburare de anxietate a crescut cu un procentaj șocant de 72%, cel al copiilor cu depresie cu 47%, al copiilor cu autism cu 52%, iar al copiilor cu tulburări alimentare cu 29%.[6]

În 2017, doi pediatri de la Vanderbilt au examinat tendințele din 32 de spitale pediatrice din toată țara, descoperind că procentul copiilor și adolescenților spitalizați pentru gânduri sau acțiuni suicidare s-a dublat în ultimul deceniu. Autorii studiului au concluzionat: „Am constatat că în ultimii doi sau trei ani, un număr tot mai mare de paturi de spital nu au fost folosite pentru copii cu pneumonie… ci pentru copii care așteptau plasament în urma comportamentului suicidal“.[7]

Desigur, nu doar adolescenții și copiii suferă; adulții, precum Heather, ajunși la vârsta de mijloc, acuză în număr tot mai mare probleme de sănătate sau tulburări cognitive.[8]

Procentajul suicidului la adulți a crescut enorm în ultimul deceniu în Statele Unite, ajungând, în 2018, la un maximum înregistrat în ultimii 50 de ani.[9] Deloc surprinzător, odată cu procentajul depresiei a crescut și cel al adicțiilor. Doar în anul 2017, 52 000 de americani au murit în urma supradozelor de heroină.[10]

Alzheimerul reprezintă, bineînțeles, o altă criză de sănătate publică. Astăzi, cinci milioane de americani cu vârsta peste 65 de ani, adică unu din nouă adulți, suferă de Alzheimer. Și, dacă îmbătrânirea populației americane joacă un rol în aceste cifre, acest aspect nu influențează faptul că tot mai mulți americani dezvoltă boala la vârste tot mai mici, această tendință fiind denumită Alzheimer cu declanșare timpurie.

Dar ce anume provoacă Alzheimerul timpuriu, stresul vârstei de mijloc, depresia, dependența, suicidul și epidemia de anxietate debilitantă la adolescenți?

Și ce caută micile celule roșii microgliale în toată discuția asta?

Răspunsurile sunt deopotrivă de revoluționare și de surprinzătoare, oferindu-ne o nouă viziune asupra creierului, una ce promite să ajute familii precum cea a lui Heather să descopere noi paliere de tratament și recuperare.

Capitolul 7

O epidemie modernă de tulburări cerebrale

Dori Schafer, „fiica științifică“ a lui Beth Stevens și „nepoata științifică“ a lui Ben Barres, este o cercetătoare implicată, cu picioarele pe pământ, care a pătruns în scena științifică în urmă cu zece ani ca tânără cercetătoare în laboratorul lui Stevens și care a făcut muncă de pionierat în tehnicile de imagistică cu ajutorul cărora s-a demonstrat că microgliile distrug sinapse, este astăzi un om de știință în toată puterea cuvântului, recunoscut și premiat. Schafer este profesor de neurobiologie la Facultatea de Medicină a Universității din Massachusetts, unde continuă să studieze rolul microgliei într-un spectru larg de tulburări din toate categoriile de vârstă [23].

O întreb pe Schafer — primul om de știință care a observat la microscop distrugerea sinapselor de către microglii — dacă, în opinia ei, noua știință a microgliei ne oferă informații noi despre numărul tot mai mare de tulburări neuropsihice, neurodegenerative și de neurodezvoltare pe care le întâlnim la atât de multe grupe de vârstă.

Schafer e de acord că e o întrebare crucială a timpurilor noastre, o întrebare pe care oamenii de știință abia acum încep să și-o pună. „Abia încercăm marea cu degetul în ceea ce privește efectele de mediu ale modernității asupra sănătății mentale“, admite ea. „Și, odată ce ne punem această întrebare, trebuie să ne întrebăm de asemenea cum afectează mediul de azi microgliile.“ Există ceva în mediul nostru de viață care împinge aceste mici celule să emită mai mulți factori inflamatorii și, potențial, să distrugă mai multe sinapse — ducând la apariția bolilor?

„Microgliile sunt cu noi dintotdeauna, chiar dacă abia acum începem să le înțelegem rolul în sănătatea mintală“, explică ea. „Deci, asta nu s-a schimbat.“

Factorul genetic joacă, desigur, un rol în cazul persoanelor care sunt mai predispuse la dezvoltarea anumitor boli în decursul vieții lor. Oricare ar fi genele care au făcut ca Heather să prezinte o probabilitate mai mare de a dezvolta distimie, tot ele au sporit riscurile fiicei sale, Jane, de a suferi de anxietate.

Însă e adevărat că nu există epidemii genetice. Pentru că genele pur și

simplu nu se modifică atât de rapid, în timpul unei singure generații. Genetica nu poate reprezenta unica explicație a acestor tendințe în creștere.

Până la un punct, subliniază Schafer, ratele mai mari de diagnostic joacă de asemenea un rol — astăzi există mai mult personal medical pregătit să identifice tulburări psihiatrice și adicții la pacienți și să intervină cât de timpuriu posibil, la fel cum există mai mulți pediatri atenți la tulburările neurocognitive și neuropsihiatrice la copii și adolescenți. Și, pe măsură ce tot mai mulți americani ajung la vârste mai înaintate, eforturile de sănătate publică ne-au educat în ceea ce privește Alzheimerul. Motiv pentru care tot mai mulți americani ajunși la vârste mai înaintate sunt diagnosticați mai din timp.

Dar nici ratele mai bune de diagnosticare nu pot explica prin ele însele aceste tendințe uimitoare.

Așadar, dacă microglia nu s-a modificat, nu există epidemii genetice, iar ratele de diagnostic nu pot explica de unele singure tendințele în creștere, atunci care să fie explicația?

„Mediul în care trăim s-a modificat considerabil într-un interval de timp foarte restrâns“, spune Schafer, cu un zâmbet larg și luminos și părul blond deschis căzut pe umeri. „Dieta noastră a cunoscut schimbări uriașe în ultima sută de ani, iar noi am fost expuși mult mai multor substanțe chimice în atmosferă — ca să nu mai vorbim de abundența factorilor de stres din viața de zi cu zi.“ De pildă, mai spune ea, „știm că tinerii, în special fetele, sunt expuși unei presiuni psihologice imense în cultura noastră, iar această presiune este de dată recentă“.

De exemplu, continuă Schafer, „când încep să crească, fetele primesc mereu sugestii despre cum ar trebui să arate corpul lor și care sunt rolurile genului lor. De asemenea, suntem mereu cu garda sus, observând exemple de hărțuire sexuală la școală, la locul de muncă, și vedem cum sunt femeile reprezentate în media. Fetele își fac mereu griji că nu se ridică la înălțimea așteptărilor sau că nu sunt în siguranță în societatea noastră“.

Dată fiind ubicuitatea rețelelor de socializare în lumea digitală de azi, multe fete sunt expuse acestor factori cronici de stres psihosocial — un șir nesfârșit de povești despre incidente violente în care sunt implicate femei, despre inegalitatea perpetuată la adresa femeilor, dar și comentarii critice față de imaginea corpului feminin. De multe ori fetele fac față singure acestui tip de stres, deoarece în societatea

contemporană ne lipsește adesea conexiunea comunitară mai amplă ori legăturile de familie apropiate, care ar putea funcționa ca un tampon împotriva efectelor stresului.

„Știm că stresul cronic modifică corpul și creierul“, adaugă Schafer.

Toate aceste expuneri la toxicitate, spune mai departe, „duc la evenimente imunitare periferice care afectează creierul și viceversa. Interesant e că aceste evenimente nu afectează doar creierul, ci și microglia“.

Parte din problema elucidării acestei tendințe vine din „dificultatea de-a numi un singur eveniment de mediu care ar putea fi răspunzător“. În schimb, nenumărați declanșatori — expunerea la substanțe chimice din mediu, diete nesănătoase, factori de stres cronic — se adună, afectând răspunsul imunitar microglial al creierului într-o manieră cumulativă, care poate conduce la și mai multă inflamație galopantă și, în timp, la mai multe sinapse distruse.

Știm și că microgliile comunică cu celulele sistemului imunitar al corpului. La fel cum știm că microglia este foarte ușor activată pentru a produce neuroinflamație ori pentru a consuma sinapse, de către aceiași stimuli care generează inflamație în corp.

Ne întrebăm, așadar, de ce microgliile, care ar trebui să funcționeze drept celule imunitare protectoare ale creierului, se metamorfozează atât de dramatic în atât de multe cazuri, încât ajung din îngerii gardieni ai creierului, temute celule asasine, în decurs de doar câteva generații? Ei bine, pentru a răspunde la întrebare trebuie să facem o mică excursie înapoi în timp.

Microbi, patogeni și comportament uman

Să ne imaginăm că ne-am întors în timp cu aproximativ cinci sute de ani, până în anul 1500, și trăim într-un mic sat feudal undeva în Europa, unde bolile infecțioase, cum ar fi tusea convulsivă, pojarul și tuberculoza (care avea o rată a mortalității de 50% cândva), își fac adesea apariția în așezările umane. Mulți copii nu ajung la vârsta maturității.[1]

Dacă satul tău e atacat de tuberculoză și ai ghinionul să te infectezi,

sistemul tău imunitar va începe imediat să pună la treabă celule imunitare inflamatorii care să lupte cu infecția. Nivelul citokinelor inflamatorii din corp ar crește vertiginos.

Nu e o surpriză să afli că în acest moment și celulele microgliale din creier activează un răspuns inflamator.

Aici lucrurile devin cu adevărat interesante. Biologii specializați în evoluție cred că celulele microgliale au un motiv pe cât de specific, pe atât de important — și util — pentru declanșarea unui atac imunitar în creier ori de câte ori corpul se îmbolnăvește. (Nu pentru a lupta cu patogenii sau virusurile în sine — infecțiile fizice trimit semnale imunitare de alertă spre creier, care la rândul său inițiază inflamația neuronală, chiar dacă infecția nu trece la țesuturile cerebrale.)

Se pare că celulele microgliale au dezvoltat abilitatea de-a iniția un atac imunitar în creier pentru a te ajuta să te vindeci și pentru a te proteja pe tine și familia ta.

Să revenim la analogia satului atacat de tuberculoză. Să presupunem că te numeri printre cei câțiva norocoși și începi, treptat, să-ți revii de pe urma bolii. Încă te afli în convalescență, dar există semne că vei învinge boala. Vei supraviețui. Dar tu continui să te simți oribil chiar și după ce sănătatea fizică a început să se îmbunătățească. Simți o oboseală ca o torpoare și un sentiment de disperare. Funcțiile psihomotorii sunt afectate (ți-e greu să te miști, chiar dacă e vorba de o acțiune precum pieptănatul). Simți un fel de groază fără nume și un disconfort de care nu reușești să te scuturi. Ai vrea să te faci covrig, să te ascunzi sub pături și să te odihnești pentru totdeauna.[2] Simți toate acestea chiar și după ce corpul începe să învingă boala, deoarece microglia încă inundă creierul cu substanțe inflamatorii, provocând modificări în circuitele neuronale, care la rândul lor provoacă modificări de comportament, până în punctul în care îți pierzi interesul pentru viață — starea de anhedonie.

Cu alte cuvinte, pe lângă simptomele fizice ce acompaniază tuberculoza, acum prezinți și ceea ce medicii numesc „comportament de boală“. Creierul tău continuă să fie în formă proastă, deși corpul se face tot mai sănătos. Te simți încă prea obosit pentru a te spăla pe față măcar sau a te îmbrăca. Te simți deprimat, nemotivat, obosit, adormit și îți este greu să te concentrezi.

Așa că-ți petreci mare parte din zi în pat.

Din nou, motivul pentru care te simți deprimat și lipsit de motivație îl

constituie microglia. Când ești bolnav, microglia produce inflamație, așa încât pierzi interesul de a trăi pe deplin viața.

Iar acesta e un truc destul de șmecher al evoluției.

Chiar și după ce ai început să-ți revii, încă nu simți că te poți mișca în voie, că poți socializa sau că te-ai putea implica în activitățile care te interesează în mod obișnuit. Iar acesta înseamnă că sistemul tău imunitar poate folosi toate resursele corpului pentru vindecare. Grație acestui răspuns imunitar robust, îți revii mai repede. Dar asta îi ajută și pe semenii tăi: rămânând în pat, scad șansele de-a împrăștia microbi. Copiii, surorile și verișorii tăi au mai multe șanse de supraviețuire, ceea ce le permite să transmită mai departe genele pe care le împărtășiți cu toții. Retragerea ta socială minimizează și probabilitatea de a te expune altor agenți patogeni din mediu.

Din momentul în care te simți suficient de bine și de sănătos, mental și fizic, pentru a-ți relua activitățile zilnice, cum ar fi munca câmpului sau comerțul cu produse, nu mai trebuie să redirecționezi energie pentru vindecare.

Dacă ești copil și supraviețuiești, apuci să crești mare, ai copii la rândul tău și transmiți mai departe răspunsul imunitar viguros la acest patogen odată cu genele tale, care îi va ajuta pe copiii tăi să supraviețuiască[24].

Perioadele scurte de depresie indusă de microglia, adică „comportamentul de boală“, îți pot salva viața, precum și viața rudelor tale.

Aceasta este, după cum bine știm, o poveste clasică de selecție naturală.

Ce e complet nou aici e faptul că acum neuroimunologii și-au dat seama nu doar că sistemul nostru imunitar a evoluat împreună cu microbii și agenții patogeni, ci și că această co-evoluție le-a conferit strămoșilor noștri niște beneficii, grație răspunsului glial fin reglat din creier, care ne-a influențat în mod profund comportamentul social.

Sistemul imunitar al strămoșilor noștri a primit o „educație superioară“ pentru a putea răspunde în maniere inteligente din punct de vedere social unui mediu bogat în agenți patogeni.[3] Și tocmai microglia e cea care ne-a oferit mare parte din avantajul nostru evoluționist în ceea ce era cândva o lume abundentă în microbi și patogeni.

Astăzi, în așezările noastre urbane și suburbane de secol XXI, nu mai suntem amenințați de atât de mulți patogeni. Infecții precum tuberculoza sunt tot mai rare. (Iar la momentul scrierii acestei cărți, pare că reușim, din fericire, să ținem sub control epidemiile și pandemiile.) În general, trăim într-un mediu cu mult mai steril. Nu ne mai ies în cale aceiași microbi ca odinioară, pentru că nu mai dormim direct pe pământ, nu mai săpăm cu mâinile după rădăcini în soluri bogate în microbi (chiar și atunci când ne cultivăm singuri legumele, dintr-o varietate de motive ce țin de mediu, solul din zilele noastre e mult mai steril decât înainte).

Aceasta e și o veste bună, dar și una mai puțin bună. Mulți dintre microbii care au evoluat alături de noi în mediul nostru natural au avut grijă să ne țină ocupat și activ în sensuri sănătoase sistemul imunitar[25].

Prea curat și prea murdar, în același timp

Poate că lumea în care trăim nu mai e suprasaturată cu vechii patogeni, dar nu înseamnă că trăim într-un mediu „prea curat“.

În lumea de azi, sistemul nostru imunitar nu se mai întâlnește cu patogenii, microbii și invadatorii naturali pe care strămoșii noștri îi cunoșteau prea bine. Totodată, suntem asaltați de invadatori noi, complet necunoscuți, produși de om, care ne bombardează din toate direcțiile. Ceea ce înseamnă că trăim într-un mediu de potențiale „pericole“ cu mult diferite de cele alături de care am evoluat. Coexistăm într-o supă chimică compusă din toxine artificiale: optzeci de mii de substanțe chimice ce nu au fost niciodată testate pe sistemul imunitar uman, și cu atât mai puțin pe sistemul imunitar al creierului. Și totuși, aceste substanțe chimice sunt aprobate de autorități pentru a fi folosite în obiecte cu care intrăm în contact zi de zi: substanțe ignifuge pentru mobilă și covoare, dioxinele din gazele de eșapament, perturbatori de endocrine în produsele cosmetice, plastifianți în jucăriile copiilor, substanțe pesticide în grădinile, fermele și întreaga noastră agricultură, ca să numim doar câteva.[5]

Iar problema nu se rezumă la aerul pe care-l respirăm sau la produsele pe care le aplicăm pe piele. Și dieta noastră s-a modificat. Comparativ cu strămoșii noștri, noi consumăm cantități considerabile de alimente procesate pline de aditivi, conservanți și alte ingrediente artificiale

care pot deruta și mai mult sistemul imunitar.

Mulți dintre acești declanșatori de secol XXI pot produce răspuns inflamator la cote înalte, pregătit de defensivă generală.

Ca să continuăm cu analogia satului medieval, e ca și cum comunitatea ta e de-acum obișnuită cu conflictele dintre satul tău și comunitățile războinice din vecinătate. Tu și camarazii tăi știți exact cum să răspundeți atacurilor acestora.

Însă dintr-odată sunteți atacați cu metode absolut noi — bombe și tancuri pentru care nu sunteți pregătiți — din toate direcțiile.

Sistemul imunitar pur și simplu nu poate să facă față.

Când microglia își iese din minți

Atunci când sistemul imunitar e confruntat cu nenumărați declanșatori pe care nu-i recunoaște, celulele T, celulele albe și microgliile pot fi copleșite. Ne putem imagina că aceste celule, care se străduiesc să răspundă fiecărei nanosecunde de viață modernă, se află într-o stare de confuzie accentuată: „Ce se petrece aici? Suntem în siguranță sau nu? Sunt prieteni sau dușmani? Ar trebui să răspund acestei amenințări? Sau poate nu?“

Sistemul imunitar, care nu are la dispoziție niciun manual de evoluționism, ar putea de la un punct încolo să răspundă la absolut tot.

Iar de-aici încolo sistemul imunitar și microgliile vor face și mai multe erori, o vor lua razna și vor produce și mai multă inflamație și boală.

Semnalele despre care vorbește Jony Kipnis — ce trebuie transmise într-o coregrafie perfectă între celulele T când acestea trimit mesaje de alertă prin căile imunitare limfatice ale creierului — încep deodată să dea erori. Multe erori.

În corp, când sistemul imunitar este suprasolicitat și apar erori de semnalizare, celulele noastre imunitare pot începe să atace țesuturile și organele. În creier, când sistemul imunitar e suprasolicitat, sau când microglia primește semnale eronate, celulele microgliale încep să producă substanțe inflamatorii și să distrugă sinapsele care ne dau

rezistență mentală, speranță, bucurie și o claritate a minții.

Este un singur super-sistem, conectat prin magistrala imunității cerebrale, de aceea, când corpul este copleșit, creierul poate deveni la rândul său copleșit. Aceleași toxine din mediu, substanțe chimice și alimente procesate care sunt catalizatorii bolii în corp pot determina microgliile să lanseze un atac imunitar asupra creierului.

Nu e ușor de înțeles. Iar lucrurile abia de-acum, cred eu, devin și mai interesante. Aceste informații ne oferă o lentilă complet nouă prin care putem găsi un sens în epidemia actuală de tulburări psihiatrice la adolescenți și adulți.

Dar nu așa cum ne-am aștepta.

Depresie și anxietate: epidemia unui factor patogen social?

Potrivit doctorului Charles Raison, profesor de dezvoltare umană și studii familiale la Facultatea de Ecologie Umană și la Departamentul de Psihiatrie al Universității din Wisconsin (Madison), și unul dintre cei mai importanți neuroimunologi de azi, felul în care am evoluat alături de microbi și patogeni cântărește foarte mult în înțelegerea epidemiei contemporane galopante de depresie, anxietate și suicid[26].

După cum explică Raison, co-evoluția sistemului nostru imunitar alături de patogeni a dus la ceea ce el numește o „nepotrivire de evoluție“ cu viața din timpurile moderne. În mai multe sensuri.

Ca să extindem analogia noastră cu satul medieval, să spunem că mergi pe un drum de lângă satul tău, cu un iepure pe care tocmai l-ai vânat pentru cină pe umăr. Pe drumul împădurit te întâlnești cu un lup. În prima fracțiune de secundă în care vezi lupul, hormonii inflamatorii de stres ai corpului tău intră în hiperactivitate. Intri în sistemul „luptă-sau-fugi“ — poți să fugi de lup sau poți să lupți cu el[27].

Astfel de interacțiuni de tipul luptă-sau-fugi declanșează un răspuns inflamatoriu fizic viguros. Dar, după cum explică Raison, nivelul substanțelor inflamatorii crește și din pricină că interacțiunile intense pot duce adesea la accidente și răni deschise. „În tot timpul evoluției, stresul a fost un indicator precis al riscului la infecție sau chiar moarte“, spune acesta.

În definitiv, dacă ai luptat cu un lup, probabil că ai fost zgâriat sau mușcat. Dacă te-ai bătut cu un consătean, probabil că te-ai ales cu un par în cap. Și e destul de sigur că patogeni cu rol infecțios au pătruns prin rănile tale. De aceea, când intri în conflicte, sistemul tău imunitar devine hiperactiv, pentru a reuși să elimine patogenii care își fac apariția de obicei în urma conflictelor ce implică stres.

Același lucru se întâmplă dacă ai avut parte de stres social în satul sau tribul tău, suficient încât corpul tău să primească semnale pentru declanșarea unui răspuns imunitar inflamatoriu sporit. Pentru că, în decursul evoluției, stresul social a dus adesea la confruntări fizice, care la rândul lor înseamnă răni și infecții, ori poate ostracizare, care e sinonimă cu lipsa alimentelor, a adăpostului și cu pierderea protecției familiei sau tribului tău. Adică a fi expus forțelor naturii, prădătorilor și membrilor ostili ai altor triburi — neprotejat — și prin urmare, de multe ori mai expus rănilor și agenților patogeni infecțioși.[6] Simpla percepție a unui potențial stres era deja un avertisment timpuriu în urma căruia sistemul imunitar pregătea combaterea unei infecții.

În timpurile noastre, explică Raison, „în lumea modernă, când stresul activează inflamația, răspunsul e cel corect, doar că, adesea, e manifestat în mod incorect și fără scop“. În lumea modernă, spre deosebire de viața de „țăran“, nu intrăm în mod normal în contact cu lupi și nu ajungem să ne batem cu pumnii sau cu armele. Iar asta, explică el, creează „nepotrivire de evoluție. Cei mai mulți factori de stres dintre cei cu care ne confruntăm astăzi și care activează răspuns inflamatoriu nu mai prezintă riscul de infecții, așa încât plătim prețul inflamației fără a primi beneficii compensatorii“.

Studiile curente ne spun că în lumea de azi, chiar și posibilitatea unor amenințări psihologice sau emoționale — cum ar fi gândurile legate de o factură încărcată, ori reluarea mentală a unor certuri cu prietenii, șefii sau partenerii la ore după ce acestea au avut loc — pot declanșa reacție de inflamație fizică. În lumea modernă, explică Raison, activăm mereu răspunsul la stres și solicităm sistemul imunitar fără beneficiul eliberării.

Să adăugăm la toate acestea și o a doua nepotrivire de evoluție: astăzi nu mai suntem expuși panopliei de microorganisme și paraziți alături de care am evoluat. „Multe aspecte ale lumii moderne, de la antibiotice, la refrigerare și suprafețe pavate, au reconfigurat relația noastră cu lumea microbiană în moduri ce ne-au redus contactul cu un număr semnificativ de microorganisme“, spune Raison[28].

În lumea mai aseptică de azi, sistemul nostru imunitar confuz, care nu mai e angajat în dansul său tradițional cu patogeni și microbi recognoscibili, caută mereu ceva familiar care să umple golul. Iar factorii de stres social-emoționali, crede Raison, reușesc să umple acest gol.

Ceea ce înseamnă că, în lumea modernă, microglia răspunde factorilor de stres emoționali ca și cum aceștia ar fi patogeni biologici.

Ne-am trezit, dintr-odată, cu o problemă foarte serioasă. Sistemul nostru imunitar confuz vede în acești factori de stres generalizați ai lumii de secol XXI amenințări patogene și eliberează în mod cronic, spune Raison, „citokine inflamatorii cu impact asupra neurotransmițătorilor și neurocircuitelor".[8]

Bun, să revenim încă o dată la satul nostru imaginar. Dacă ai căzut la pat în coliba ta, iar microglia din creierul tău a răspuns infecției din corp provocând modificări ale circuitelor cerebrale ce te-au făcut să nu-ți dorești altceva decât să stai cu pătura pe cap — ei bine, asta te-a protejat. Pe tine, familia, copiii și viitorii tăi copii.

Similar, dacă ai fi simțit amenințarea excluderii sociale ori de altă natură sau dacă ai fi intrat în stare de conflict deschis cu cineva din propriul trib sau din alte triburi, ori poate cu prădători, răspunsul imunitar sporit te-ar fi ajutat, temporar, să supraviețuiești.

Așa ar trebui să funcționeze răspunsul la stres: intrăm în starea de luptă-sau-fugi și generăm o reacție imunitară accentuată pentru a face față unei urgențe, iar după ce amenințarea a trecut, sistemul imunitar revine la homeostază. În situațiile acutizate, cum ar fi confruntarea fizică, inflamația este de bun augur — corpul se pregătește să lupte cu patogeni în cazul în care te-ai ales cu răni. După luptă, apare relaxarea. Dar în lumea de azi, factorii de stres social — poate cu atât mai mult factorii de stres specifici rețelelor de socializare — pot fi constanți, așa încât nivelul citokinelor inflamatorii rămâne ridicat, având potențialul de-a declanșa acțiuni ale microgliei ce pot contribui la depresie.[9]

În lumea noastră — în epoca informației digitale — în care microglia are hiper-răspunsuri cronice la factori de stres emoțional, starea de răspuns e mereu activată, fără oportunitatea de a se stinge și a reveni la homeostază, așa cum ar fi normal.

Iar apoi, dintr-odată, ceea ce era cândva un răspuns evoluționist util în

a te proteja de patogenii din jurul tău, astfel încât tu și cei dragi ție să trăiți o viață mai bună, mai sigură și mai sănătoasă, își pierde scopul utilitar.

Chiar dimpotrivă. Atunci când microglia interpretează greșit „amenințările“ și începe să atace sinapsele de care avem nevoie pentru a ne da jos din pat, a ne îngriji de noi înșine și a ne simți suficient de bine cu noi și viețile noastre încât să ne dorim să participăm în lume — acțiunile sale nu ne ajută să supraviețuim unor factori de stres. De data aceasta, microglia ne sabotează, împiedicându-ne să facem pașii și acțiunile necesare pentru a ne recupera și a prospera.

După cum spune Raison, acest nou răspuns al imunității cerebrale la factori de stres social ca și cum aceștia ar fi patogeni biologici duce la „comportamente depresive și anxioase slab adaptate funcționării în societatea modernă“.

E destul de logic ca, pe măsură ce noi continuăm să copleșim capacitatea evoluționistă a sistemului nostru imunitar de-a face față factorilor de stres toxic din secolul XXI, numărul tulburărilor de natură cerebrală să crească.

O altă ecuație A + B = C cât se poate de simplă.

A (Tulburările creierului sunt tulburări ale conectivității generate de interacțiunile dintre microglii și neuroni.)

+

B (Ca răspuns la nepotrivirea evolutivă cu declanșatorii din mediul modern, microgliile interacționează diferit cu neuronii, distrugând sinapse și provocând inflamație.)

= C (Neuroinflamația provocată de microglii joacă un rol semnificativ în numărul crescând de azi al tulburărilor de conectivitate cerebrală și psihiatrice.)

Am putea, de pildă, aplica această nouă perspectivă pentru a înțelege mai bine procentele în creștere ale depresiei în rândul bărbaților tineri și de vârstă mijlocie și factorii de stres social pe care aceștia îi au de înfruntat. Acesta e un exemplu al acestei teorii. Incertitudinea economică pe care mulți bărbați o resimt astăzi în cadrul unei clase

mijlocii tot mai firave, pierderea locurilor de muncă calificată, absența plaselor de siguranță sociale, cum ar fi accesul la educație superioară, pensionarea și asigurarea medicală — combinate cu expectanțele culturale, conform cărora bărbații ar trebui să fie puternici, să nu cedeze la stres și să asigure traiul familiilor lor — sunt factori de presiune socială enormi și adesea neîntrerupți. Toți acești factori de stres social, afirmă la unison experții, joacă un rol în creșterea procentelor depresiei, adicțiilor și suicidului la bărbați.[10]

Fetele la ananghie

Dacă tot a deschis Dori Schafer subiectul epidemiei contemporane de depresie, anxietate, tulburări de dispoziție și alimentație la adolescente, să revenim la fete ca prim exemplu prin care să ilustrăm această ipoteză.

Heather, de exemplu, când rememorează anii de liceu ai fiicei sale, îi descrie ca pe o perioadă de stres accentuat, ba chiar de pericol. În școala gimnazială și în liceu, Jane, la fel ca multe alte fete, era inundată cu mesaje negative și/sau sexiste pe rețelele de socializare, își amintește Heather. „Odată cu gimnaziul, fetele au început să se compare mereu unele cu celelalte pe rețelele de socializare. Jane ne arăta ce postau celelalte fete — mesaje ale urii de sine, ori dimpotrivă, imagini stilizate și complet nerealiste.“ Retrospectiv, spune Heather, „acum îmi doresc să-i fi limitat mai mult timpul petrecut pe aceste rețele. În anii aceia a dezvoltat o tulburare de alimentație și o tulburare de anxietate. Știu că au avut un efect negativ asupra sa“.

Baia zilnică de Insta, F’Insta și Facebook Effect poate fi demoralizantă pentru o adolescentă care încearcă să-și croiască o identitate unică, căutând totodată să aparțină de tribul fetelor. Potrivit lui Raison, aceasta este o „nepotrivire evolutivă clasică“. În vremea vânători-culegătorilor, explică acesta, „semnalele ostracizării iminente trebuiau luate foarte în serios, întrucât respingerea de către grup însemna moarte. De unde și groaza pe care respingerea sau marginalizarea, fie și pe rețelele de socializare, o produc astăzi, deși aceste sentimente sunt nerealiste ca răspuns la situațiile reale“ din zilele noastre. Cercetătorii specializați în traumă care studiază efectele experienței adverse în copilărie asupra corpului și creierului numesc acum rețelele de socializare — la fel ca stresul de natură școlară — printre experiențele adverse majore cu care se pot confrunta copiii de azi.[11]

Ca profesoară, Heather a văzut cum, începând de la pubertate, fetele sunt înconjurate de mesaje din media care le îndeamnă să se compare cu imagini ale perfecțiunii feminine dezinvolte. Nu e ca și cum fetele nu ar sesiza implauzibilitatea biologică a acestor imagini. Dacă nu te încadrezi în normele imposibile — cu forme, frumoasă — dacă ești prea grasă, prea plată, prea slabă, atunci nu te poți compara cu idealul. Dacă te încadrezi în norma imposibilă, atunci bărbații te vor dori și te vor obiectifica. Simpla apartenență la genul feminin înseamnă potențiale hărțuiri sexuale sau chiar atacuri; statistica confirmă, iar ziarele sunt pline de știri despre femei asaltate sexual de bărbați puternici. Dacă deschizi gura, tot ce spui se poate întoarce împotriva ta. Fie că ești dezirabilă din punct de vedere fizic, fie că nu, te temi mereu că ai putea face ceva greșit, ceva ce ar putea duce la ostracizare. Acest sexism cultural — sentimentul cronic al amenințării — este întipărit în trauma psihică cu care multe fete trebuie să trăiască în fiecare zi.

Pe de altă parte, băieții sunt bombardați cu versiunea lor de mesaje care prezintă standarde imposibile drept masculinitate dezirabilă. Unii băieți cresc cu o idee depășită, ba chiar sufocantă de masculinitate, ce asociază bărbăția cu forța fizică, agresivitatea și puterea asupra celorlalți, ajungând să se maturizeze crezând că nu au voie să exprime tandrețe, frică sau suferință fără a-și pierde instantaneu caracterul masculin. Acest fapt îi poate face pe băieți — cu atât mai mult dacă sunt hărțuiți acasă sau la școală pe motiv că nu sunt suficient de duri — să se simtă ostracizați și izolați, adică în afara „tribului“. Unii băieți se vor izola, prin urmare, nutrind uneori chiar resentimente furioase.

Totodată, observă Heather din perspectiva de profesoară, atât fetele, cât și băieții „se agită mereu online în legătură cu facultatea la care vor merge, ajungând să facă obsesii pentru note, activități, sport și calificative suficient de bune în comparație cu ale celorlalți tineri. Și se consumă și în legătură cu viața socială. Ei observă pe rețelele sociale atunci când sunt lăsați pe dinafară. Sentimentul că nu ne putem compara cu ceilalți sau că nu suntem suficient de buni pentru a fi incluși în viața socială devine o problemă în sine. Când așa ceva se întâmplă, nu mai poți s-o iei de la capăt a doua zi“. Toate acestea, spune Heather, „îi fac pe copii să-și piardă perspectiva, astfel că, în loc să perceapă ceva dificil din prezent ca fiind doar un eveniment negativ temporar, totul ajunge la un nivel cu totul diferit de toxicitate. Atunci când nu te poți scutura de un sentiment de rușine, vină sau lipsă de valoare, începi să internalizezi aceste sentimente și să crezi că tu ești problema“.

Ce cale de-a te maturiza!

În același timp, creierul adolescentului aflat încă în dezvoltare este programat să acorde foarte multă atenție conectivității sociale, ceea ce înseamnă că amenințarea de-a pierde accesul la sistemul social ori a fi umilită de tribul foarte vocal, lipit de tastatură, al fetelor, ori de societate în ansamblu produce un impact emoțional enorm, lovind de două ori în sistemul imunitar.

Toate acestea le împing pe fete de la vârste fragede într-o supă emoțională toxică compusă din umilire sub aspect fizic, ură de sine, emoții suprimate, frică-înainte-de-toate, autoblamare. Adică într-o stare biologică constantă de luptă-sau-fugi (sau îngheață). Atunci când primești mereu mesaje conform cărora un singur pas greșit te poate exclude din tribul fetelor, iar pe de altă parte, mesaje care spun că fetele și femeile în general nu sunt în siguranță într-o lume sexistă — ajungi să nu te simți în siguranță la niciun nivel. Nu te afli pe deplin în siguranță nici între cei ca tine, nici în lumea largă.

Acesta este un factor de stres social cronic.

Timpul petrecut de tinerele fete pe rețelele de socializare, citind titluri de știri pe ecranul computerelor sau telefoanelor lor, ajunge să aibă același impact asupra creierului ca un megafon care țipă neîncetat „Atenție! Pericol iminent! Alertă de patogeni!“.

Deloc surprinzător, cercetătorii de la Johns Hopkins au publicat în 2016 date conform cărora cu cât o tânără petrece mai mult timp pe platformele rețelelor de socializare, cu atât devine mai probabil riscul dezvoltării depresiei, anxietății și a tulburărilor de dispoziție.[12] Mai mult, utilizarea rețelei Facebook și a altor rețele de socializare aproape că funcționează ca un indicator al probabilității de apariție a tulburărilor de sănătate psihică la tineri.[13] Adolescenții care petrec mai mult de cinci ore pe zi online prezintă cu 71% mai multe riscuri de a suferi de depresie sau de a dezvolta gânduri suicidare față de adolescenții care petrec mai puțin de o oră pe zi online.[14] Legătura dintre utilizarea rețelelor sociale și simptomele depresive este mai evidentă la fete decât la băieți.[15] Cercetătorii cred că se datorează faptului că fetele pot folosi mai mult platforme precum Snapchat și Instagram, bazate pe distribuirea de fotografii și comentarii asupra aspectului fizic al utilizatorilor — corp, haine, păr — combinat cu faptul că fetele sunt, în general, mai predispuse la depresie decât băieții.

În anul 2012, 50% dintre americani dețineau un smartphone.[16] În

2015, 73% dintre adolescenți dețineau un smartphone. În acești trei ani, rata suicidului la adolescență a doborât toate recordurile.[17]

Aceste studii despre folosirea rețelelor sociale și depresie la adolescenți vorbesc despre corelații, desigur, nu despre cauzalități. E posibil ca sensul cauzalității să fie taman invers: adolescenții care petrec mult timp pe rețelele de socializare sunt deja deprimați și izolați, căutând alinare și confort în locul nepotrivit — online. Nu știm. Cu toate acestea, un studiu din 2019 întreprins de American Medical Association susține că metodele de comunicare electronică și presa digitală — precum și absența interacțiunii nemijlocite — pot într-adevăr să joace un rol cauzal în ratele aflate în creștere rapidă de azi ale tulburărilor de natură mentală la adolescenți. Cercetătorii au descoperit că depresia, ideația suicidară și tentativele de suicid au crescut semnificativ în rândul adolescenților și tinerilor adulți începând din 2011, tendința fiind „slabă sau inexistentă“ la cei de 26 de ani sau mai mult — generația care a traversat adolescența înaintea epocii rețelelor de socializare.[18]

Oricum ar fi, una peste alta, e posibil ca presiunea tot mai mare pe care adolescenții precum Jane o resimt atât din direcția rețelelor de socializare, cât și din cea a stresului școlar, să declanșeze răspunsul hiperactiv al microgliei, ducând la apariția factorilor inflamatorii și a curățării sinapselor. Factorii de stres social nu sunt la fel ca microbii și agenții patogeni. Dar pentru creier poate că sunt.

Procentele terifiant de mari ale depresiei, anxietății și tulburărilor de alimentație în rândul adolescentelor ne avertizează în privința factorilor psihosociali cu care fetele se confruntă și care ar putea fi deosebit de dăunători. Rețelele de socializare ar putea funcționa ca niște mecanisme de livrare neîntreruptă a patogenilor sociali, în etapa de dezvoltare cea mai vulnerabilă a creierului. Este o buclă de feedback creier-corp cu două direcții, în care factorii de stres social stimulează activitatea sistemului imunitar al fetelor.

Ceea ce înseamnă că fetele noastre ar putea deveni mai anxioase și mai deprimate din pricina unui tip modern de plagă socială.

Sună dramatic, însă știința ne spune că e adevărat.

Nu e de mirare, atunci, că avem impresia că fetele se îmbolnăvesc în număr mare de o boală virală ciudată și foarte contagioasă. Pentru că, într-un fel, chiar asta se întâmplă.

Dar, din nou, nu doar în creierul adolescentelor își face microglia de cap. Dieta precară și substanțele chimice din mediu creează confuzie în sistemul nostru imunitar, în vreme ce factorii de stres moderni (incertitudinea economică, pierderea comunității, „tribalismul“ politic tot mai toxic, efectul Facebook și lipsa unei plase sociale de siguranță) acționează simultan ca patogeni sociali, în multe grupuri și în multe forme, având potențialul de-a amplifica reactivitatea microglială și contribuind la procentele tot mai mari ale depresiei, declinului cognitiv și al altor tulburări de natură cerebrală, de la adolescență la bătrânețe.

Însă există și vești bune la orizont. Grație unui număr de neurobiologi remarcabili și neînfricați, care tratează bolile cerebrale ale pacienților lor pornind de la teoria microglială universală a bolii, suntem acum tot mai în măsură să intervenim cu o nouă empatie, înțelegere și cu opțiuni de tratament noi, pentru a le oferi pacienților noi posibilități de a-și trăi cu adevărat viața.

23 Dr. Dori Schafer a primit bursa Young Investigator Grant pentru 2017-2019 din partea Brain & Behavior Research Foundation, o organizație nonprofit ce finanțează cercetarea în sănătatea mintală; precum și premiul Child Health Research pe 2016-2018 de la Charles H. Hood Foundation.

24 Comportamentul de boală ca răspuns la patogeni a jucat un rol esențial în evoluția noastră ca ființe umane. E foarte interesant că multe alte animale, inclusiv păsări din specii sociale, nu manifestă acest tip de comportament. Acestea par să fie perfect sănătoase, până în momentul în care pică din picioare.

25 Acesta este motivul pentru care o metodă de tratament a bolilor autoimune e cunoscută drept terapie helmintică și implică introducerea intenționată în tractul intestinal al pacientului a unor paraziți intestinali inofensivi, helminții. Omul a evoluat împreună cu acești viermi în mediul natural, astfel încât sistemul nostru imunitar îi recunoaște ca pe niște dușmani vechi și familiari — și știe ce să facă cu ei. În medicina modernă, medicii folosesc acești viermi pentru a reorienta un sistem imunitar confuz și hiperactiv în direcția lor, în loc să atace țesuturile corpului, ajutând uneori la diminuarea simptomelor în cadrul anumitor boli autoimune cum e astmul. Studiile pe animale au arătat că, atunci când șobolanii nou-născuți sunt expuși infecțiilor bacteriene, nivelul citokinelor inflamatorii crește, provocând neuroinflamație de natură microglială.[4] Acești șobolani dezvoltă mai târziu în decursul vieții dificultăți cognitive, de învățare și memorie. Dar atunci când cercetătorii introduc în corpurile lor helminți,

șobolanii expuși infecției nu mai dezvoltă tulburări cognitive. Prezența viermilor protejează creierele șobolanilor nou-născuți, împiedicând microglia să intre într-o stare de răspuns inflamator.

26 Această nouă perspectivă asupra legăturii evoluționiste dintre depresie și răspunsul imunitar se datorează în mare măsură cercetărilor lui Raison și dr. Andrew Miller., director al programului imunologiei comportamentale în cadrul Departamentului de Psihiatrie și Științe Comportamentale la Universitatea Emory.

27 Iată cum funcționează sistemul imunitar: dacă lupți cu lupul, intervine sistemul nervos simpatic. Corpul și creierul îți sunt inundate de adrenalină: brațele și picioarele devin dintr-odată mai puternice și mai rapide. Să presupunem că ești învingător în această confruntare. Cât pe-aci! Când deja ai ajuns înapoi cu bine la căsuța ta și le spui celorlalți povestea în timp ce mâncați o tocană fierbinte de iepure, răspunsul tău la stres începe să revină la normal, pe măsură ce sistemul nervos parasimpatic preia comanda. Astfel am evoluat, în timp, în tandem cu factorii de stres emoțional, pentru a ne apăra de o lume înțesată de prădători: intrând și ieșind din cele două emisfere ale „ciclului stresului“, devenind brusc super activați, puternici și mai atenți, atunci când e nevoie, pentru a reveni la o stare sănătoasă de relaxare și homeostază, pe măsură ce factorii de stres dispar.

28 Raison arată că multe dintre aceste microorganisme au avut rol benefic și efecte antiinflamatorii puternice când erau în contact cu corpurile noastre. Un astfel de microorganism, de exemplu, Mycobacterium vaccae, o bacterie antiinflamatorie, „are efecte anticancer și probabil și antidepresive“.[7] Administrarea de M. vaccae la șoareci a redus comportamentul inflamatoriu inițial al microgliei, sporind și acțiunea factorilor antiinflamatorii în hipocamp. M. vaccae a prevenit și sporirea stresului în anxietate, reducând comportamentele anxioase. Aceste rezultate sugerează că M. vaccae atenuează efectele neuroinflamatorii și comportamentale asupra creierului, contribuind la sporirea rezilienței la stres. Cu toate acestea, în lumea modernă, nu mai intrăm în contact cu mulți dintre microbii benefici sau mai puțin benefici alături de care am evoluat în timp. Iar aceasta modifică și răspunsul sistemului nostru imunitar la factorii de stres cotidieni și la toxinele de zi cu zi în moduri pe care abia începem să le înțelegem.

Capitolul 8

Transformarea creierului

Pereții cabinetului medical al doctorului Hasan Asif sunt acoperiți cu fotografii ale unor mandale din nisip, amestecate printre diplomele și certificatele de la instituțiile americane de psihiatrie și neurologie. Pe un perete se poate vedea o pictură asiatică uimitoare în cerneală, ce pare să reprezinte niște copaci plutind. La baza fiecărui trunchi, multe rădăcini amestecate în modele ca de pânze de păianjen se ridică și izbucnesc în zeci de mugurași roz de flori de cireș care atârnă de capătul unor vrejuri. Dar când privești mai îndeaproape imaginea, observi că acești copaci pictați cu atâta delicatețe sunt de fapt reprezentări artistice ale neuronilor, așa cum pot fi văzuți la microscop, întinzându-și tentaculele lungi sub lupă.

E ca și cum artistul ar fi surprins munca neuronilor într-o imagine-zen singulară: a face creierul să înflorească pentru a trăi o viață profund înrădăcinată și viguroasă.[1]

Într-adevăr, odată ce am început să înțelegem noua perspectivă științifică a declanșării tulburărilor cerebrale în urma, în mare parte, interacțiunilor disfuncționale dintre microglii și creier, ne putem concentra atenția și pe identificarea unor metode de recuperare a năbădăioaselor celule microgliale asasine, pentru a le transforma din nou în celule utile ce restaurează minunatele sinapse și circuitele neuronale, astfel încât acestea să funcționeze pentru noi, și nu împotriva noastră.[2]

Adică, întocmai ce face medicul Hasan Asif.

Neuroterapeut și fondator al Brain Wellness Center — care are sedii în New York City și în Bronxville, New York — Asif activează într-un domeniu nou al neuroterapiei, adesea numit „deturnare cerebrală“. Tehnicile de deturnare cerebrală folosesc instrumente de neuroinginerie pentru a contribui la antrenarea și stimularea circuitelor și undelor cerebrale sub- sau supra-active să funcționeze într-o manieră sănătoasă. Asif este unul dintre puținii clinicieni care au adoptat de timpuriu acoperirea golului dintre cercetarea de laborator de ultimă oră și îngrijirea medicală, folosind ce era mai bun din metodele de deturnare cerebrală, din cercetarea asupra resetării microgliei și neuronilor, direct în prima linie a suferinței medicale.

În clinica sa, Asif, care este, de asemenea, psihiatru la New York

Presbyterian Lawrence Hospital, a folosit multă vreme în primul rând o metodă de deturnare cerebrală numită stimulare magnetică transcraniană, în efortul de a-i ajuta pe pacienții cu tulburări depresive majore greu de tratat și tulburare de panică. Pacienți precum Katie, pe care am cunoscut-o în Capitolul 2.

*

La cei 52 de ani ai săi, Asif e atletic fără a fi slab, cu un păr negru des și grizonant, pieptănat pe spate, făcând să-i iasă în evidență figura pătrată și simetrică. Ochii săi sunt mari și nemaipomenit de empatici când îl întâlnești pentru prima oară, ca și cum ar bănui că toți cei care-i trec pragul cabinetului trag după sine o încărcătură imensă de suferință, una pe care el e dispus să te ajute să o dai jos de pe umeri, odată ce treceți de momentul introductiv al lui „bună ziua“ și „ce mai faceți?“.

Asif a crescut în Pakistan și s-a format în psihanaliză înainte de a deveni psihiatru. Studiile postuniversitare le-a făcut în Statele Unite, la Colegiul Medical New York din Valhalla. Aceasta se întâmpla în anii 1990, când psihiatria era cucerită de ideea că tulburările psihiatrice sunt tulburări chimice produse de deficiența de serotonină, dopamină și alte neurochimicale. Spitalele și cabinetele psihiatrice erau (și încă sunt) adevărate paradisuri ale psihofarmaceuticelor. „În perioada studiilor, eram înconjurați de agenți de vânzări ai produselor farmaceutice“, explică Asif.

Dar Asif a început să observe că antidepresivele pe care le prescria funcționau optim la mai puțin de jumătate dintre pacienți[29]. Iar când funcționau, nu se întâmpla imediat. Adesea, era nevoie de mai multe săptămâni până ce medicația începea să aline câtuși de puțin suferința pacienților. De multe ori, efectele pozitive se estompau în timp, fiind necesar ca medicii să crească dozele și să adauge noi și noi medicamente pe rețete, ceea ce ducea la efecte secundare neplăcute: sedare, luare în greutate, ceață psihică, tulburări de somn.

Doctorul Asif afirmă răspicat că nu e nicidecum împotriva medicamentelor; acestea constituie o parte importantă a tratamentului. Totuși, recunoaște că medicația îi face pe mulți pacienți, precum Katie, să-și trăiască viața doar pe jumătate.

Ca medic în pregătire, Asif a început să pună sub semnul întrebării interesul aproape exclusiv al psihiatriei pentru soluții

medicamentoase. Odată, își amintește, o tânără fată ce tocmai fusese separată cu forța de părinți, a ajuns la spital suferind de anxietate. Un coleg a început să-i administreze imediat antidepresive. Însă Asif era curios. „De ce ar fi vorba despre serotonină aici?“, se întreba. „Oare dacă ai simptome de anxietate de timpuriu, încă din copilărie, asta înseamnă că nu ai suficientă serotonină?“ Cum rămâne totuși cu trauma emoțională?

„Am început să cred că era nevoie să construiesc eu însumi o punte între psihanaliză și psihiatria biologică“, spune Asif. „Eram interesat atât de experiența integrală, trăită, a pacienților, cât și de ce se întâmpla la nivel structural în creierul lor.“ Dar, adaugă imediat, „nivelul discuțiilor care aveau loc atunci cu privire la cauza acestor dezechilibre în creier erau foarte dezamăgitoare. Simțeam că pur și simplu ne dezamăgim pacienții“.

Ca tânăr rezident, Asif a început să țină un jurnal în care încerca metodic să creioneze profilul chimic al pacienților. Era oare posibil, se întreba, ca din perspectiva dezvoltării, anumite regiuni cerebrale vulnerabile la vârste timpurii să fie alterate de pierdere, alterare ce mai târziu se manifesta ca depresie și anxietate, un dezechilibru ce ar fi putut fi ajustat prin serotonină?

„Bun, m-am gândit, poate că cei care nu au beneficiat de un atașament sigur din partea adulților din jurul lor și care au suferit de probleme de atașament, ar putea fi ajutați de serotonină“, explică el. „Similar, poate că o regiune diferită din creier este afectată în problemele de atenție și de aceea acești pacienți răspund pozitiv la dopamină.“

Recunoaște, retrospectiv, că această teorie avea neajunsuri, însă în rol de tânăr analist și psihiatru ce trata pacienți, încerca să abordeze viziunea ultrasimplistă care-i domina profesia — anume că pentru fiecare dezechilibru exista un medicament care putea regla simptomele pacienților — în așa fel încât să aibă mai mult sens în termenii experiențelor timpurii ale pacienților și ai factorilor de stres din prezent. Simțea că psihiatria în ansamblu omitea o verigă din tot acest lanț explicativ.

„Profesia mea a devenit copilul mariajului disfuncțional dintre biologie și psihodinamică, aruncat în custodia psihofarmaceuticelor“, îmi spune, bătând cu degetele în lemnul biroului, pentru a-și sublinia ideile. „Iar părinții nici nu se respectau reciproc, nici nu-și vorbeau.“

Dar și propria experiență de maturizare l-a făcut pe Asif să suspecteze

intuitiv soluția unică a serotoninei pentru tristețe și anxietate intratabilă. „Tatăl meu a murit subit pe când aveam unsprezece ani“, spune. „Asta m-a modificat. Probabil că încercam să-mi înțeleg propriul traseu al suferinței și cum a putut suferința să influențeze radical toate aspectele vieții mele, începând de-atunci.“

Sentimentul lui Asif de-a fi fost dezrădăcinat de pierdere i-a alimentat dorința de a-și înțelege mai bine pacienții și de a-i ajuta în moduri noi, adesea cu riscul, cel puțin la începutul carierei, de a fi ostracizat de către colegii săi.

„Așadar, cum ai început să acoperi prăpastia dintre psihanaliză, suferința umană și neuroștiințe?“, îl întreb eu.

Cercetarea profunzimilor creierului

În 2007, Asif a început să folosească scanările cerebrale qEEG, ori electroencefalograma cantitativă, pentru a încerca să afle mai multe despre ce se întâmpla în creierul pacienților săi.

Într-o qEEG, pacientul poartă pe cap o bonetă cu nouăsprezece găuri mici. Niște senzori mici și plați ca niște discuri, sau electrozi, sunt atașați prin aceste găuri de scalpul pacientului și conectați cu fire ce transmit informații într-un sistem computerizat. Electrozii măsoară pulsul subtil al activității electrice în diferite regiuni-cheie ale creierului, citind undele cerebrale alpha, beta, theta și delta. Undele alpha sunt asociate cu relaxarea și calmul; undele beta, cu concentrarea mentală (când susținem un examen, de pildă); undele theta, cu stările meditative, de visare; iar cele delta, cu somnul. Măsurarea acestor tipuri diferite de unde electrice cerebrale arată care regiuni ale creierului funcționează normal și care nu. Datele care măsoară activitatea electrică a creierului pacientului sunt introduse în computer, cuantificate printr-un algoritm, analizate statistic și interpretate într-o „hartă a creierului“. Această hartă a creierului este apoi comparată cu o bază de date la nivel național a unor creiere sănătoase, cu funcționare normală.

Prima oară când a folosit metoda qEEG ca instrument de diagnostic, Asif a simțit că avea în fața ochilor una dintre verigile lipsă pe care le căutase. Următorii doi ani i-a dedicat „aprofundării utilizării qEEG înainte de a începe să trateze pacienți prin metoda asta“, povestește el. Când a simțit că stăpânește citirea hărților cerebrale, a pus la punct o metodă de neurofeedback qEEG — o metodă de antrenare a

creierului care-i ajută pe pacienți să învețe cum să sporească sau să diminueze activitatea cerebrală în zone ale creierului asociate cu simptomele lor.

În cadrul metodei de neurofeedback qEEG, după ce li s-au lipit de scalp electrozi, pacienților li se cere să joace un joc pe computer, în timp ce încearcă să sporească sau să diminueze activitatea circuitelor cerebrale în regiuni ale creierului ce sunt fie prea active, fie prea puțin active. De exemplu, un pacient ar putea să vadă pe ecran o pumă în alergare. În cazul în care creierul pacientului prezintă activitate de undă redusă într-o regiune asociată cu gânduri depresive, puma se mișcă foarte încet pe ecran. Cu cât pacientul se concentrează mai mult așa încât să aprindă mai tare circuitele implicate, cu atât mai repede aleargă puma pe ecran. Un alt pacient ar putea să audă o serie de tonuri muzicale plăcute, care se transformă în zgomote haotice, neplăcute, dacă pacientul nu se mai concentrează pe antrenarea activității undelor cerebrale. Medicul folosește aceste sunete sau imagini video pentru a oferi pacientului feedback pozitiv sau negativ în timp real, în funcție de atingerea scopului inițial — reglarea activității undelor cerebrale. În timp, tiparele undelor cerebrale slab regulate se apropie de starea optimă. Și, pe măsură ce circuitele cerebrale sunt antrenate din nou, încep să se schimbe și comportamentele.

Asif simțea că neurofeedbackul qEEG îi ajuta în mod evident pe pacienți[30]. Dar, în cazurile dificile, procesul era lent. Pentru mulți pacienți cu tulburări psihiatrice, neglijarea propriei persoane este o componentă majoră a bolii lor. Iar în cazul pacienților pentru care viața de zi cu zi era deja foarte grea — pacienți cu depresie care se chinuie cu simptome fizice ce aduc cu „comportamentul de boală“ și care nu mai găsesc motivație pentru a avea grijă de sine — neurofeedbackul poate părea o muncă copleșitor de dificilă, în situația în care cei mai mărunți pași întru grija de sine par niște munți de escaladat.

Spre deosebire de mulți practicieni ai neurofeedbackului, care lasă jocurile computerizate să facă munca de tratament, Asif și-a folosit din plin și formarea sa de psihanalist, obișnuind să discute cu pacienții în timpul sesiunilor de neurofeedback. Le punea întrebări relevante despre copilărie, părinți, relații de iubire și mariaje, copii, dinamica familiei extinse, viața profesională și alți posibili factori-cheie de stres existențial. Ce anume îi făcea să se simtă atât de triști? Când s-au simțit ultima oară cu adevărat fericiți?

Ca orice terapeut bun, lui Asif nu-i trebuia prea mult ca să descopere

care erau problemele emoționale ale pacienților săi, ce anume le declanșa anxietatea, ruminația, frica.

Dar în timp ce conversa cu pacienții, era atent și la ce se întâmpla pe harta cerebrală transpusă prin qEEG. „Când îi solicitam unui pacient să se gândească la o anumită traumă din timpul dezvoltării sale, anumite regiuni ale creierului deveneau mai active“, explică acesta. Asif a observat rapid cum tiparele înrădăcinate emoțional ale pierderii, regretului, traumei sau fricii afectau dramatic în timp anume zone ale circuitelor cerebrale.

De exemplu, continuă acesta, „observam că, în cazul depresiei, modificările neurocircuitelor erau diferite de cele ale pacienților cu anhedonie sau pierdere a interesului pentru viață. Sau, atunci când vedeam că activitatea cerebrală intră într-o stare de îngheț sau în activitate redusă de undă, în lobul parietal și cel insular din partea dreaptă, ca răspuns la întrebările mele despre copilărie, atunci puteam să fac predicția, înainte ca pacientul să-mi spună, că respectiva persoană a avut parte din plin de traume de dezvoltare, foarte timpuriu în copilărie“.

În următorul deceniu, Asif a început să folosească noi unelte de neuroterapie, pe măsură ce neuroinginerii le-au dezvoltat. L-a entuziasmat mai cu seamă descoperirea unei noi metode de cercetare mai profundă a creierului, cu ajutorul unui program numit sLORETA, sau tomografie electromagnetică la rezoluție joasă standardizată. Programul sLORETA sintetizează informația trimisă de electrozii de pe scalpul pacienților și duce acțiunea de topografiere a creierului mai departe decât metoda qEEG. Dacă cea din urmă consolidează informațiile obținute prin electroencefalogramă, care captează informații cantitative și calitative despre activitatea undelor cerebrale, tomografia electromagnetică la rezoluție joasă folosește informațiile qEEG pentru a genera o imagine tridimensională mai dinamică și mai vie a creierului pacientului în timp real. Această scanare dinamică live — care seamănă foarte mult cu scanările PET live — folosește o scară de culori ce trece gradual de la rece la cald. Dacă există prea multă activitate neuronală, în comparație cu activitatea normală, atunci regiunea respectivă se colorează în roșu aprins. Când e prea puțină activitate, regiunea se colorează în albastru aprins. Regiunile în care creierul funcționează în mod obișnuit apar colorate în verde. E ca și cum ai privi în direct filmul activității unui creier[31].

Asif a folosit aceste scanări dinamice în timp real în munca sa cu mii de pacienți cu diverse tulburări psihiatrice, comportamentale și cognitive, imediat ce acestea au fost disponibile. Observând zonele în

care circuitele prezintă activitate anormală în timpul diferitelor răspunsuri emoționale ale pacienților, el simțea că reușea să identifice „un nou biomarker al bolii, unul pe care psihiatrii îl treceau, în general, cu vederea“.

După analizarea a mii de scanări 3D dinamice în timp real, Asif știa, de pildă, că o activitate sporită în lobul temporal este asociată cu ruminare intensivă — gânduri negative la care pacientul pur și simplu nu poate renunța. Când un pacient prezenta disociere, negare și reprimare emoțională, ignorând senzațiile fizice generate de emoții în corp, puteau fi observate deviații majore în lobii insulari și parietali ai creierului. Atunci știa că în acele cazuri exista o conștientizare emoțională importantă pe care pacientul refuza să o simtă. Similar, senzațiile de panică se prezentau sub forma modificărilor activității sinaptice în regiuni din cortexul limbic și cel dorsal prefrontal.

A început să perceapă aceste tipare ca pe niște „circuite neuropsihanalitice“ ce permit clinicianului să vadă propriu-zis suferința unică și profund personalizată a fiecărui pacient.

Era în 2014 când Hasan Asif a început să fie interesat de utilizarea stimulării magnetice transcraniene în practica sa. SMT era o abordare folosită în mediul spitalicesc de ceva vreme, inclusiv la Clinica Mayo și la Facultatea de Medicină de la Harvard. În anul respectiv, FDA a aprobat utilizarea unui anumit dispozitiv SMT, dezvoltat de neuroingineri, la pacienții cu depresie rezistentă la tratament medicamentos[32].

Mai multe studii clinice randomizate au demonstrat eficiența SMT ca metodă de tratament pentru tulburarea depresivă majoră.[5] În 2016, unul dintre pionerii cercetării SMT, Alvaro Pascual-Leone, doctor și cercetător la Centrul Medical Beth Israel Deaconess Medical Center și la Facultatea de Medicină de la Harvard, a demonstrat că SMT poate crea beneficii rapide și de lungă durată în activitatea circuitelor neuronale, restaurând sănătatea circuitelor cerebrale la pacienți care, asemenea lui Katie, nu au răspuns la terapiile tradiționale pentru tulburarea de depresie majoră[33][6]. Unii pacienți care au beneficiat de o diminuare semnificativă a simptomelor după treizeci de ședințe de tratament cu SMT, nu au făcut recidive, chiar și după mulți ani.[8] Alți pacienți, care răspund la tratament, spune Pascual-Leone, „au nevoie de ședințe SMT o dată la aproximativ șase luni. Cu tratamente ulterioare, aceștia continuă să aibă beneficii, reușind să facă față depresiei și să trăiască vieți împlinite“.

SMT permite medicului să trimită impulsuri magnetice foarte scurte în puncte precise din creier, noninvaziv, de pe suprafața scalpului. În creier, aceste impulsuri magnetice induc un curent electric care contribuie la ajustarea circuitelor neuronale prea active sau, dimpotrivă, prea inactive. Aceste impulsuri seamănă cu atingerea blândă a unor degete pe creștet. (Ca să fim absolut bine înțeleși, nu vorbim de nimic asemănător cu terapia electroconvulsivă, sau TEC.)[34] Aceste impulsuri pot fi aplicate cu o precizie milimetrică prin piele, scalp și craniu, în regiuni ale creierului, în timp ce medicul observă care regiuni sunt fie prea active (roșu aprins), fie prea puțin active (albastru aprins) pe hărțile cerebrale dinamice. În situațiile în care sunt eficiente, impulsurile pot începe să regleze din nou tiparele de activare electrică din creier. În decursul tratamentului SMT, care de obicei presupune între 25 și 30 de ședințe foarte scurte, tiparele circuitelor au început să se modifice. Regiuni ale creierului care înainte nu funcționau optim, au început să funcționeze din nou normal.

Să ne gândim la o pacientă precum Katie, care a trecut prin mii de ore de terapie în ultimii 25 de ani, pentru a reuși să trăiască cu episodul depresiv major și tulburarea de panică. Katie ajunsese să meargă la câteva ședințe diferite pe săptămână — terapie EMDR, logoterapie, terapie cognitiv-comportamentală bazată pe traumă, biofeedback, psihiatri, nutriționiști, precum și vizite la medici integrativi — în fiecare săptămână vreme de zeci de ani.

Deși pot să pară multe, 30 de ședințe de tratament înseamnă foarte puțin în contextul unor decenii irosite.

Ar fi fost oare posibil, se întreba Asif, să folosească SMT pentru a alina suferința pacienților săi, dar astfel încât aceștia să nu mai treacă prin recidive? S-a pregătit temeinic în această metodă și după ce a investit zeci de mii de dolari în instrumente de neuroterapie SMT, a început să utilizeze stimularea magnetică transcraniană, în combinație cu topografierile cerebrale prin qEEG, topografierile cerebrale dinamice în timp real, neurofeedbackul, psihoterapia și administrări medicamentoase, atunci când acestea se impuneau.

Cu ajutorul acestor noi instrumente, explică Asif, „am început să putem trata atacuri de panică pe viu, în timp ce discutam cu pacienții. Așa observam și cât de eficientă era o metodă de tratament sau alta“.

„Simțeam atât de multă empatie față de angoasa cu care veneau pacienții la cabinet“, continuă el. „Examinându-le scanările cerebrale

dinamice, era limpede că mulți dintre ei trecuseră prin adevărate malaxoare ale suferinței. Parcă le auzeam creierele țipând: Citește-mă! Uite, aici am o problemă, te rog, ajută-mă“.

Până în 2016, instrumentele de topografiere cerebrală au evoluat și mai mult[35]. Oamenii de știință foloseau noile instrumente de scanare în laborator pentru a înțelege mai bine tulburările psihiatrice. Astfel, au fost identificate tipurile de circuite prezente în diferite tipuri de depresie. În studiile pe animale, cercetătorii au reușit să diferențieze între diferite tipare pe scanările cerebrale care indicau dacă depresia era în mod specific indusă de stres, conducând la o formă de comportament neajutorat, sau o incapacitate de a avea grijă de sine în fața unor noi situații stresante. Acest comportament neajutorat era corelat cu activitate scăzută în aproape toate regiunile creierului — în zone asociate cu motivația, procesarea emoțiilor, învățarea, memoria și organizarea gândurilor și acțiunilor — fiind totodată corelat cu hiperactivitate într-un punct minuscul al creierului, cunoscut ca locus coeruleus, o zonă din trunchiul cerebral care reglează răspunsul fiziologic la stres și panică.[13]

Pacienții cu anhedonie, care nu reușeau să simtă plăcere nici măcar când li se întâmplau lucruri foarte bune, prezentau deficite specifice într-o regiune cerebrală cunoscută drept cortexul prefrontal ventromedial posterior.[14] Cercetătorii aveau dintr-odată o schemă pentru creiere reziliente versus creiere mai puțin reziliente.

Totul arăta ca și cum în depresie aproape întreg creierul striga „nu poți face nimic pentru a te ajuta, așa că nu mai încerca!“, în timp ce o zonă minusculă din creier striga „ceva teribil e pe cale să se întâmple!“. Cu alte cuvinte, pacienții profund deprimați erau, așa cum poate prietenii, familia și colegii cred în secret, pur și simplu incapabili să se ridice singuri de jos, să se scuture de praf și să iasă din impas. Creierele lor le spuneau simplu: nici să nu încerci.

Scanările cerebrale au devenit tot mai utile, deși nu fără eroare, în predicția cursului bolii psihiatrice la orice tip de pacient. Pacienții diagnosticați inițial cu depresie care prezentau prea puțină activitate în lobul stâng mediu-frontal, primeau primul diagnostic de depresie patru ani mai târziu. Totodată, pacienții care prezentau prea multă activitate în cortexul stâng mediu-frontal la momentul diagnosticului de depresie aveau adesea o evoluție diferită a bolii psihiatrice. Patru ani mai târziu, multe dintre tulburările psihiatrice ale acestor pacienți deveniseră tulburare bipolară de gradul 1.[15]

Capacitatea tot mai mare de citire a hărților cerebrale dinamice i-a ajutat pe practicieni să înțeleagă ce anume incapacitează mintea la fel cum fiziologii folosesc testele de sânge pentru a diagnostica boala fizică.

La Clinica Mayo, tratamentele SMT și-au demonstrat eficacitatea în ajutarea pacienților din spectrul autist de a trăi mai multe emoții, corectând deficitele conexiunilor cerebrale în zone implicate în funcționarea executivă și în memoria spațială de lucru[36].[16]

Să reținem totuși un avertisment important: cele explicate mai sus nu vor să sugereze că scopul SMT sau al neurofeedbackului ar fi să creeze creiere care se activează la fel, ca într-un tipar ideal de funcționare. Scopul acestor tratamente nu este să eradicheze întreg spectrul experienței umane, în care includem melancolia, tristețea, creativitatea și bucuria, ce dau un sens unic vieții noastre interioare și care ne fac, mai presus de orice, oameni. Fiecare creier e unic în felul său. Nu, aceste metode de tratament încearcă doar să elimine ceea ce stânjenește capacitatea individului de a funcționa normal și a-și aduce contribuția în lume, dar și de a iubi, fiecare în felul său absolut unic.

Conexiunea microglii-neuroni: reînnoirea creierului

În timpul acesta, domeniul înfloritor al biologiei gliale începea să modifice complet neuroștiințele. Iar aceasta a dus la noi întrebări: care e mecanismul precis prin care stimularea magnetică transcraniană resetează celulele microgliale așa încât acestea să înceteze să mai înghită sinapse și să înceapă să ajute din nou creierul?

Știm că atunci când microgliile pornesc la atac, acestea încep să distrugă sinapse. Și cele mai recente cercetări asupra microgliilor arată că atunci când acestea produc inflamație galopantă, ele distrug un tip special de neuroni din hipocamp, care, în condiții de nealterare, au o capacitate de regenerare remarcabilă.[18] Microgliile încep să asasineze acești neuroni emergenți imediat ce aceștia iau naștere — ceea ce ar fi, conform cercetătorilor, motivul pentru care hipocampul se micșorează atât de dramatic în depresie și la indivizii care au suferit traume în decursul dezvoltării.

Dar, când cercetătorii au calmat microgliile, acești neuroni cu regenerare naturală încep să repopuleze creierul.

Așadar, cum anume reușesc impulsurile livrate prin stimulare magnetică transcraniană să oprească activitatea microgliei, așa încât să apară neuroni noi, proaspeți, restaurând sinapsele și, într-un sens, reînnoind întreg creierul?

E mai dificil decât sună. Am putea spune că e ca și cum ai încerca să oprești un asasin plătit chiar înainte să comită crima, spunându-i că nu mai vrei să facă ceea ce a fost plătit să facă.

Creierul e un organ electric. Știm că pentru a-și îndeplini rolul în creier, neuronii trebuie să poată trimite mesaje către alți neuroni. Neuronul obișnuit trimite impulsuri electrice de cinci până la douăzeci de ori pe secundă, conectându-se cu până la zece mii de neuroni diferiți. Când se aprind în creier, neuronii eliberează impulsuri electrice prin sinapse de numărul miliardelor pe secundă.

Iar celulele microgliale asigură neuronilor nutrimentele potrivite și factorii de creștere de care aceștia au nevoie pentru a se dezvolta, a rămâne viguroși, a se aprinde și a trimite mesajele corecte prin creier. Fără ajutorul microgliilor, neuronii nu-și pot face treaba și nu se pot aprinde corect. Atunci când încep să eșueze, aceștia încep să se aprindă prea tare sau prea încet.

În scanările cerebrale, sub- și supra-aprinderile sunt capturate prin cuantificarea undelor cerebrale ale pacientului, cum sunt cele alpha, beta, theta și delta, care se mișcă ori prea repede, ori prea încet.

Cercetările arată că, pe lângă asistarea neuronilor în creștere și popularea creierului, microgliile ajută și la întreținerea activității electrice sinaptice care se manifestă ca unde cerebrale și ajută la reglarea unei activități de undă sănătoase.[19] Fiecare creier trece constant prin diferite cicluri de unde cerebrale, care sunt de asemenea asociate cu diferite stări mentale. Când sunt nesincronizate, ne simțim rău.

Zonele din creier care apar ca fiind offline pe scanările qEEG ale creierului pacienților depresivi, sau pe scanările dinamice în timp real, pot fi interpretate drept ceea ce cercetătorii consideră a fi „interacțiuni microglial-neuronale“ ce nu se aprind corespunzător. Orice deviere de la normă în undele delta, gamma, theta și beta îi previne pe practicienii precum Asif că aceste interacțiuni microglial-neuronale nu funcționează cum ar trebui.[20]

Privind lucrurile din această perspectivă, livrarea unor impulsuri electrice de mare finețe, pe care creierul le recunoaște ca familiare,

are mult sens. Livrate corect, aceste sarcini SMT noninvazive ar putea avea forța să restarteze microglia, oferindu-i un set proaspăt de semnale împreună cu neuronii, așa încât microglia se oprește din activitate, nu mai devorează sinapse și începe în schimb să contribuie la creșterea noilor neuroni și la susținerea activității sinapselor din nou, așa cum erau programate să facă de la bun început.[21]

Interacțiunea microglii-neuroni este în ansamblul său restaurată la funcționarea normală, sănătoasă.

Beth Stevens, prin activitatea sa de la Harvard, mă ajută să înțeleg până la capăt ce se întâmplă aici.

„Microgliile răspund permanent la activitatea neuronală și sinaptică", îmi explică ea. Ținând cont de faptul că acum știm că microgliile consumă și elimină sinapsele care sunt mai puțin active, e logic ca „aducerea circuitelor înapoi online prin tehnici ce stimulează activitatea neuronală să aibă potențial terapeutic. Dacă intervențiile de activitate neuronală funcționează, atunci cel puțin putem începe să ne gândim la metode de a ajuta pacienții și altfel decât prin mormanele de medicamente cu care creierele sunt asaltate aleatoriu", mai spune ea. „Asta se numește progres."

„Acest dans dintre neuroni și microglii e o frumoasă coregrafie", spune Hasan Asif. „Când unul dintre dansatori iese din ritm, circuitele cerebrale devin neregulate în anumite rețele. Dansatorii nu mai sunt sincronizați. Nu pot comunica coerent unii cu ceilalți." Totuși, explică acesta, „atunci când aducem creierul înapoi în ritm prin intensificarea sau diminuarea activității undelor cerebrale, restaurăm și circuitele implicate, ceea ce duce la o ameliorare destul de rapidă a simptomelor unui pacient".

Iar acestea sunt vești grozave pentru domeniile psihiatriei, psihanalizei, imunologiei și neuroștiințelor, spune Asif. „Deoarece ne arată că aceste domenii aparent separate sunt de fapt un singur domeniu. Combinându-ne cunoștințele, e aproape sigur că vom fi capabili să ajutăm mai mulți pacienți să se vindece."

29 Studiile arată că, din punct de vedere statistic, o treime din pacienții cu tulburări psihiatrice nu răspund la tratamentul antidepresiv.

30 În 2007, studiile asupra eficacității neurofeedbackului erau destul de amestecate. Astăzi, avem tot mai multe date care indică faptul că

neurofeedbackul poate reprezenta o terapie secundă importantă, contribuind la ameliorarea dispoziției neregulate și a stabilității în cazul unor pacienți cu sindrom de stres post-traumatic, ameliorând simptomele ADHD și ușurând simptomele tulburării de anxietate generalizată în anumite cazuri.[3] Într-un studiu din 2018 de tip orb pe cohorte aleatorii de pacienți cu tulburare depresivă majoră, 38% dintre pacienții care au beneficiat de metoda neurofeedback au intrat în remisiune, iar simptomele lor au scăzut cu 43% față de simptomele de dinaintea tratamentului.[4]

31 Unii practicieni SMT folosesc magnetoencefalografia, sau MEG, pentru a înregistra activitatea cerebrală și a crea imagini 3D în timp real ale creierului, care arată unde și când sunt supra- sau subactive regiuni cerebrale esențiale. Principala diferență e că EEG se bazează mai mult pe citirea activității electrice, în timp ce MEG se bazează pe câmpuri magnetice (asemănător cu scanările IRM) pentru a citi activitatea cerebrală.

32 După aprobarea de către FDA a utilizării dispozitivului Neuronetics NeuroStar TMS Stimulation în 2014, agenția a mai aprobat încă cinci dispozitive de stimulare spre a fi folosite la pacienți cu depresie rezistentă la tratament medicamentos.

33 Alvaro Pascual-Leone a efectuat primul său studiu de tip dublu orb pe utilizarea SMT în depresia rezistentă la tratament și a publicat rezultatele în Lancet, în 1996, acum mai bine de 20 de ani.[7]

34 TEC, sau terapia electroconvulsivă, a fost multă vreme o metodă controversată de tratament.[9] Totuși, îmbunătățiri recente ale protocoalelor și metodelor de tratament pentru mai multă siguranță și eficacitate, în combinație cu testări clinice mai riguroase, au demonstrat că poate fi o metodă eficientă în proporție de 70 până la 80% la pacienții depresivi rezistenți la medicamente. Deși e folosită de decenii, mecanismul prin care e funcțională în cazurile anumitor pacienți rămâne evaziv. În 2018, cercetătorii germani au descoperit că efectele terapeutice ale TEC par a fi rezultatul jocului bidirecțional dintre inflamația fizică și activarea microgliei în creier. Cercetătorii au măsurat nivelul biomarkerilor inflamatorii, sau al citokinelor, din lichidul cerebrospinal și din sângele a 12 pacienți înainte și după tratarea cu TEC. Pacienții care prezentau niveluri ridicate ale biomarkerilor inflamatorii pentru activarea macrofagelor-microgliei înainte de tratamentul TEC aveau o probabilitate mai mare de răspuns pozitiv la TEC. Aceasta sugerează nu doar că microglia este implicată în patologia fiziologică a depresiei rezistente la tratament, ci și faptul că eficiența TEC ar putea depinde de modul în care aceasta provoacă o

diminuare a activității microgliei sau macrofagelor, în special la pacienții cu nivel ridicat de inflamație. În cadrul altui studiu din 2018, cercetătorii au descoperit că pacienții cu depresie rezistentă la tratament, în special femeile, care prezentau niveluri ridicate ale proteinei C-reactive și ale altor biomarkeri inflamatorii, aveau mai multe șanse să răspundă la tratamentul cu TEC, comparativ cu pacienții fără nivel ridicat al biomarkerilor inflamatorii.[10] În 2016, cercetătorii au descoperit, în cadrul unor studii pe animale, că șoarecii care prezentau activare microglială în hipocamp împreună cu simptome asemănătoare depresiei după ce fuseseră expuși unor factori de stres imprevizibili, răspundeau bine la tratamentul TEC.[11] Iar asta se întâmpla deoarece TEC altera semnificativ prezența și nivelul de activitate al microgliei în hipocamp, ducând la o accentuare a neurogenezei, sau apariția unor neuroni noi, sănătoși. Deși se crede că TEC este o metodă de tratament de succes, la mai mult de două treimi dintre pacienții cu depresie rezistentă la tratament, aceasta poate duce și la pierderi de scurtă durată a memoriei verbale, capacităților lingvistice și funcțiilor executive în orele de după aplicarea tratamentului. Din acest motiv, dar și din pricina naturii invazive a procedurii, este de obicei folosită ca ultimă resursă terapeutică.

35 În 2016, cercetătorii de la Universitatea din Berkeley, California, au creat un nou „atlas al creierului“, care arăta ce regiuni ale creierului răspundeau la diferite semnale, cuvinte, emoții și sentimente.[12]

36 S-a demonstrat că SMT este o metodă eficientă în ajutarea pacienților care suferă de obezitate.[17] În cadrul unui studiu, jumătate dintre pacienți au beneficiat de 15 ședințe de SMT, în timp ce celeilalte jumătăți i-a fost administrat tratament placebo. Înainte și după studiu, pacienților le-au fost recoltate probe de scaun, pentru a fi analizată flora microbiană. Cercetătorii au măsurat și biomarkerii pacienților pentru diferiți neurotransmițători și neurochimicale. După cinci săptămâni de tratament, subiecții care au primit SMT au pierdut mai mult de 4% din grăsimea corpului, semnificativ mai mult decât cei din grupul de control. În plus, cei dintâi prezentau cantități mai mari dintr-un număr de bacterii intestinale benefice și antiinflamatorii — tipuri de bacterii ce pot fi de obicei găsite la oamenii sănătoși, cu greutate adecvată, care stimulează și controlează pofta de carbohidrați și alimente bogate în grăsimi. Grupul de control nu a înregistrat nimic din aceste modificări. Probabil din pricină că, așa cum vom vedea în capitolele de la finalul cărții, tulpinile bacteriene din microbiomul intestinal influențează și activitatea microgliei din creier. Și viceversa. Aceste studii nu sunt încă publicate, fiind nevoie de reproducerea și replicarea datelor descoperite.

Capitolul 9

Când mintea e asediată

Stau cu Katie Harrison pe o canapea din piele neagră, uzată, în sala de așteptare a cabinetului doctorului Hasan Asif de la Brain Wellness Center, New York.

Katie îmi spune că a venit aici după o decizie destul de anevoioasă în termeni de timp, deplasare și cheltuieli, dar foarte simplă în ceea ce privește sănătatea. După ultima noastră întâlnire, îmi spune, a meditat la lucrurile discutate și a făcut puțină cercetare. Spune că simte că ar trebui să încerce SMT. A încercat tot ce au avut de oferit psihiatria și medicina și, cu toate că SMT era considerată cândva ca făcând parte din medicina futuristă, cercetările care arată că e o metodă de succes în tratarea episoadelor depresive majore și a tulburărilor de anxietate sunt acum bine replicate și cât se poate de consistente. În plus, îmi spune, psihiatrul ei din Arlington, Virginia, e de părere că SMT ar putea să ajute și o susține în inițiativa de a-l consulta pe doctorul Asif.

Prin urmare, Katie a venit tocmai din nordul statului Virginia la New York cu un tren Amtrak pentru o scanare cerebrală evaluativă, pentru a afla dacă se califică pentru acest tip de terapie.

E epuizată după călătorie, îmi spune. Zgomotul și haosul stațiilor de tren, interacțiunile cu străini, navigarea pe trotuarele aglomerate și rapide din New York și cazatul la hotel au stors-o de puteri. Hotelul e foarte aproape de cabinetul doctorului Asif, dar se simțea atât de obosită și de copleșită când a ajuns, încât a preferat să ia un Uber decât să meargă două străzi. „De vreo zece ori am vrut să mă întorc din drum“, îmi mărturisește. „Și chiar m-aș fi întors, dacă nu aș avea atâta speranță.“

„Cunosc bine istoria familiei mele, istoria mea“, continuă ea. „Am văzut rezultatele testelor de laborator. Markerii inflamatorii imunitari sunt la nivelul celor ai pacienților cu tulburare depresivă severă. Dacă aș avea cancer, oncologul nu ar trata doar simptomele, ci și condițiile care au dus la apariția bolii. Vreau să știu ce se întâmplă cu sănătatea creierului meu. Dacă nivelul ridicat de inflamație fiziologică determină microgliile să distrugă sinapsele, asta probabil că își aduce contribuția la felul în care mă simt și la faptul că nu reușesc să mă fac bine.“

„Într-un fel, chiar mă simt de parcă aș avea un tip de cancer; viața

mea pare deja terminată. Dacă aș fi avut atâta insucces în tratarea unei boli fizice, nu aș sta relaxată să fac totul așa cum făceam până acum. Aș căuta ce are știința mai nou să ofere. Și, din ce am citit, SMT ajută mulți oameni. Vreau să aflu dacă dr. Asif m-ar putea ajuta.“

„Dar sunt aici și pentru Mindy și Andrew“, adaugă. „Știu ce a însemnat pentru mine să cresc văzând că mama mea nu e bine. Vreau ca ei să aibă parte de un altfel de viitor — să rupem ciclul ăsta familial.“

În timp ce vorbește, observ la Katie același lucru pe care l-am observat data trecută când am stat de vorbă. În timp ce împărtășește cu mine problemele dureroase ale familiei sale, expresiile pe care te-ai aștepta să le vezi pe figura ei și inflexiunile pe care te-ai aștepta să i le auzi în voce lipsesc. E ca și cum gândurile sale nu ar fi concertate cu emoțiile ei. Sunt curioasă dacă ameliorarea circuitelor cerebrale va modifica în cazul său ceea ce psihiatrii numesc „lipsa afectului“.

Dincolo de determinarea ei, Katie are emoții. „Sunt atât de curioasă ce va spune dr. Asif“, îmi zice, cu figura palidă, încordându-se de parcă și-ar fi amintit subit că lăsase ceainicul pe plită acasă. „Mă tem că va spune că nu mă poate vindeca, ori că e ceva atât de în neregulă cu mine, încât nu mă va lua în tratament.“ Îmi aruncă un zâmbet evident forțat, ca să-și mascheze îngrijorarea.

Mă gândesc la un lucru pe care nu i l-am împărtășit lui Katie. În discuțiile mele cu Alvaro Pascual-Leone legate de cercetările sale pe SMT, am aflat că răspunsul inițial al unui pacient la SMT este un bun indicator al faptului că pacientul respectiv poate fi un candidat viabil la tratamentul cu SMT în general și al unui eventual răspuns pozitiv la întregul proces de 30 de ședințe. Dacă creierul nu răspunde bine de la început, pacientul are mult mai multe șanse să recidiveze ulterior.[1]

După atât de multe ore petrecute intervievând-o și vorbind cu Katie, simt că sunt avocata ei; vreau să găsească alinarea la care tânjește și pe care toți pacienții cu care intru în contact, care se simt atât de lipsiți de speranță, o merită.

Zece minute mai târziu, stau într-un colț din camera principală de tratament a doctorului Asif, luând notițe cât pot de discret, în timp ce el începe evaluarea lui Katie.

Katie stă confortabil într-un fotoliu mare din piele de culoare bej. Are pe cap o bonetă cu 19 găuri mici, prin care îi pot fi lipiți electrozi de scalp. Echipa lui Asif folosește pastă lipicioasă ușor de spălat pentru a

atașa electrozii, conectați prin niște fire negre subțiri cu un sistem de computere. Computerele vor scana și vor interpreta activitatea cerebrală a lui Katie.

Când îi termină de așezat electrozii pe poziție, o mulțime de fire îi acoperă capul ca niște picioare delicate de păianjen. Sub boneta de un galben deschis, figura palidă și de obicei inexpresivă a lui Katie pare speriată.

Doctorul Asif i-a pus o centură respiratorie în jurul abdomenului și senzori pe primele trei degete de la mâna stângă, pentru a-i măsura activitatea sistemului nervos automat: ritmul respirației, conductivitatea pielii (sudoarea și transpirația) și pulsul inimii[37].[2]

„Relaxează-ți mușchii din jurul feței, frunții și în special pe cei din jurul tâmplelor“, o îndrumă Asif pe Katie în timp ce începe scanarea. Altfel, îi explică, undele cerebrale pe care le va citi vor fi pline de perturbări ale tensiunii musculare. Îi vorbește cu blândețe, pe un ton meditativ. „Așa, e mult mai bine“, o lingușește el, cu accentul său ușor pakistanez, calm și aproape liric.

În timp ce întocmește harta creierului lui Katie, în cameră se lasă o tăcere deplină. „Acum închide ochii și gândește-te la ceva ce te face cu adevărat fericită.“

Din poziția în care mă aflu, pot vedea felul în care culorile reprezentând activitatea cerebrală a lui Katie se modifică pe scanarea dinamică, în timp real.

„Acum gândește-te la ceva ce te face să simți tristețe profundă“, îi cere după câteva minute. Câteva secunde mai târziu, paleta de culori de pe imaginea creierului lui Katie începe să se modifice.

După alte câteva minute, îi cere să deschidă ochii.

Apoi, îi arată imaginea unui apus și înregistrează răspunsul cerebral. Mai departe, o avertizează că urmează să vadă o imagine neplăcută. Vedem dintr-odată imaginea turnurilor gemene World Trade Center cuprinse de fum și flăcări.

După ce imaginea dispare, Asif îi spune lui Katie că analizează cât de eficient se relaxează corpul și creierul său după stres.

Întregul proces — conectarea lui Katie la echipamentul neuroterapeutic extins, citirea activității cerebrale și generarea scanărilor cerebrale 3D dinamice — durează cam jumătate de oră.

Iar acum, când Katie stă cu electrozii care trimit date către computere lipiți prin bonetă de scalp, vedem pe un monitor de mari dimensiuni o hartă tridimensională a creierului ei desfășurându-se lent în fața ochilor noștri — fiecare lob, din toate direcțiile.

Asif începe să decodifice tiparele pe care le observă în circuitele cerebrale ale lui Katie într-un limbaj profan, pe care eu și Katie îl putem înțelege destul de ușor. Pe măsură ce vorbește, indică spre anumite zone.

Pune degetul pe imaginea lobului temporal stâng, colorat în roșu intens. „Vedem pe partea stângă cum creierul tău e foarte activ, mult mai activ decât pe dreapta, unde nu e pe cât de activ ne-ar plăcea nouă să fie.“ Sunt deviații semnificative de la activitatea normală, subliniază doctorul Asif. Trece cu degetele pe monitor spre partea dreaptă a creierului lui Katie. „Aici vedem o deviere semnificativă în regiunea insulară dreaptă, lobul parietal drept și cortexul prefrontal drept: o predominanță a undelor lente în zonele care au de-a face cu reglarea emoțiilor.“

Asta înseamnă, explică Asif, dificultăți pronunțate în experimentarea și procesarea propriilor emoții și în producerea unui răspuns emoțional adecvat în diverse situații pentru Katie.

Nu pot să nu mă gândesc la faptul că figura lui Katie pare adesea ciudat de lipsită de expresie emoțională atunci când vorbește despre lucruri dificile. (Propoziția celebră a lui James Joyce din Oameni din Dublin — domnul Duffy „trăia la mică distanță de propriul corp“ — pare să descrie perfect relația lui Katie cu emoțiile sale.)[3]

Doctorul Asif observă că lobul temporal stâng și cortexul prefrontal s-au aprins în roșu intens ca răspuns la imaginea turnurilor în flăcări. Aceeași arie a prezentat supra-stimulare atunci când i s-a cerut să se gândească la ceva trist.

Dar, explică acesta, trecând la partea dreaptă, sub-activă, a creierului, în care undele se mișcă prea încet, „deși ai simțit panică, corpul tău nu a răspuns cum ar fi trebuit acestor emoții“.

Și cortexul motor al lui Katie prezenta activitate sub cotele normale.

Ca și cum, spune Asif, creierul lui Katie ar fi învățat la un moment dat pe parcursul vieții să blocheze orice input din direcția corpului său, chiar și în timp ce cortexul prefrontal și alte regiuni ale creierului îi transmit că ar trebui să se afle în stare de stres și alertă.

Doctorul Asif o privește pe Katie ca și cum i-ar citi în palmă amploarea suferinței. Îi arată din nou cortexul insular drept și lobul parietal drept. „În mod paradoxal, această activitate de undă lentă ne ajută să înțelegem atacurile de panică“, îi spune. „Ne spune că în zona emoțională a corpului nu există prea multă energie. Aceasta sugerează că atunci când viața devine copleșitoare sau când resimți anxietate, în loc să simți emoțiile în corp, tu închizi acest canal. Te disociezi de mediul înconjurător și intri în negare. Treci pe modul offline.“

La început, poate să pară o soluție mai sigură, îi explică în continuare, „pentru că nu simți nimic. Dar apoi, începe iureșul gândurilor anxioase, care ajunge să te copleșească. Poate că simți cum aluneci într-o poziție defensivă și începi să dai vina pe ceilalți și pe tine“. Această rumințație și anxietate, „combinată cu închiderea și lipsa experimentării sau a exprimării emoțiilor, poate crește nivelul anxietății până în punctul în care nu mai poți suporta“, spune Asif. „Viața ajunge să pară atât de imposibilă, că pur și simplu pierzi până și abilitatea de-a te mișca“.

Însă vrea să mai sublinieze ceva. Când Katie a închis ochii în timpul scanării dinamice, undele sale cerebrale arătau așa cum dr. Asif a observat adesea la persoane cu depresie. „Nu există un vârf al undelor alpha, nici măcar atunci când ochii sunt închiși.“

„Vârfurile alpha sunt ritmuri foarte odihnitoare pentru creier“, continuă el. „Când acestea lipsesc chiar și atunci când ochii sunt închiși, putem spune că, de fapt, creierul nu se poate odihni, nici măcar în somn. Creierul nu cunoaște niciun moment de respiro. Astfel, există mari șanse să te simți epuizată fizic mereu, ceea ce te va face să-ți dorești și mai mult să te închizi.“

Katie aprobă ușor din cap, urmărind cu atenție spusele doctorului Asif, ca și cum ar simți că este în sfârșit văzută așa cum e. Cuvintele lui îi oferă darul validării.

„Cred că asta a început când erai foarte tânără“, riscă Asif o explicație. „Acest tipar de unde lente îl observăm la persoanele cu istoric de traume în copilăria timpurie. E maniera în care reacționează creierul copiilor. Creierul intră într-o stare de îngheț traumatic, într-un mod detașat, pentru a se proteja de trăirea carnagiului emoțional. Se produce o breșă în activarea circuitelor și de aceea putem vedea deviații în aceste regiuni.“ Face o pauză. „Vedem asta la mulți oameni.“

Pornind de la informațiile din practica sa, continuă el, ar putea să facă

presupunerea că Katie a avut experiențe adverse încă înainte de-a fi împlinit cinci ani.

În momentul acesta, Katie începe să plângă. „Îmi pare rău“, spune. „Îmi pare rău.“ Începe să suspine incontrolabil, răpusă de toate emoțiile acumulate cât l-a ascultat pe dr. Asif.

Acesta îi aduce o cutie cu șervețele și-și așază blând mâna pe umărul ei. Rămânem cu toții tăcuți. Compasiunea din cameră e aproape tangibilă.

Katie își șterge iar și iar ochii. „Părinții mei se certau mereu“, ne spune. „Tata lovea atât de tare pereții uneori, că trecea cu pumnii prin ei. Era foarte temperamental. Casa noastră era foarte instabilă.“

„Și tu ce făceai în momentele acelea?“, întreabă Asif privind-o.

„Încercam să mă fac cât mai mică. Încercam să elimin din mintea mea tot ce se întâmpla.“ Uneori, își amintește Katie, „mă duceam afară și alergam cât de tare și de departe puteam, încolo și încoace prin grădină. Îmi spuneam că totul va fi bine dacă nu mă voi opri din alergat“.

Asif îi explică că influențele din mediul copilăriei nu pot fi separate de factorii biologici. Experiențele, relațiile cu adulții din jurul ei și trauma modifică circuitistica creierului. Răspunsul emoțional și dezvoltarea cerebrală sunt întrețesute cu experiențele noastre în lumea exterioară începând de la naștere. Toate interacțiunile cu adulții, toate imaginile, sunetele și atingerile influențează noile circuite cerebrale. Iar aceste modificări din creier afectează la rându-le felul în care răspundem lumii din jurul nostru mai târziu în decursul vieții, care încă o dată ne va influența experiențele.

În cazul lui Katie, spune Asif, nu e de mirare că până și cea mai mică solicitare existențială i se pare prea mult. „Cortexul motor drept refuză mereu să facă ce i se spune“, explică acesta.

Fața lui Katie se luminează dintr-odată. „Când mă uit la asta și văd cum creierul meu nu răspunde, mă simt copleșită“, mărturisește, ridicând o mână flască către imaginea creierului său care se rotește încet în fața ochilor săi pe monitor, colorat în nuanțe de albastru, roșu și verde. „Exact așa mă simt, ca și cum nu pot să răspund solicitărilor vieții. Nu mai departe de ieri eram atât de anxioasă gândindu-mă la excursia de azi, că a trebuit să mă întind și nu am putut să-l duc pe Andrew la cursul de karate.“ Lacrimile îi curg șuvoaie pe obraji.

Dr. Asif, așezat lângă ea pe fotoliul din piele maronie uzată, se apleacă către ea, cu coatele pe genunchi și palmele împreunate în față, ascultând-o foarte atent. Pare să știe intuitiv că în afară de o credință oarbă într-o metodă de tratament care ar putea să o ajute Katie nu mai are altceva.

„Trebuie să planific totul în cele mai mici detalii ca să mă pot duce fie și până la cumpărături fără să trec printr-un atac de panică“, continuă ea. „Trebuie să merg dimineața, când nu sunt foarte mulți oameni în magazin. Asta îmi permite și să mă întind câteva ceasuri mai apoi.“ Râde autoironic. „Acum câțiva ani, am lipit o plăcuță sub soneria de la intrare, pe care scria cu litere mari, negre, NU SUNAȚI ȘI NU CIOCĂNIȚI, LĂSAȚI PACHETUL ȘI PLECAȚI, deoarece soneria sau ciocănitul în ușă sunt prea mult pentru nervii mei. Caut mereu să planific din timp cum să evit orice ar putea fi prea mult pentru mine. Este epuizant. Sunt sclava simptomelor mele.“

Își tamponează iar și iar ochii cu șervețelele pe care le strânge în pumn. „Simt că vă uitați în sufletul meu. Toată lumea se întreabă mereu ce e în neregulă cu mine.“ Face din nou câteva gesturi în direcția imaginii creierului ei. „Asta e în neregulă cu mine, chestia asta!“

„Ce văd eu aici îmi dă speranță, Katie“, o asigură Asif. „Putem vedea ce se petrece aici. Și, după ce am lucrat cu mii de pacienți, știm că putem aborda aceste probleme.“

„Dar atacurile mele de panică?“, întreabă ea. „Mă puteți ajuta cu asta?“ Își șterge lacrimile din ochi.

Hasan Asif zâmbește. „Panica e una dintre chestiunile mai simplu de tratat“, îi răspunde el. „Mă aștept ca la finalul celei de-a doua săptămâni de tratament, simptomele tale să se reducă cu douăzeci până la treizeci la sută.“ Face o pauză, după care adaugă: „Dă-mi două săptămâni ca să încerc să te ajut să ieși din asta“.

În cazul lui Katie, ca în majoritatea cazurilor, spune Asif, se va încerca combinarea stimulării magnetice transcraniene cu neurofeedbackul și antrenarea nervului vag. Antrenarea nervului vag, explică el, o va ajuta pe Katie să-și regleze răspunsul autonom al sistemului nervos la factorii de stres psihologici. Împreună cu echipa sa, îi va arăta cum influențează respirația și ritmul cardiac scanările cerebrale și cum răspunsul autonom al sistemului nervos îi afectează percepția despre lume și despre sine.

„Vei învăța că tu deții abilitatea de a controla aceste regiuni, precum și propria dispoziție emoțională“, îi spune.

Dar instrumentul cel mai util, crede Asif, va fi stimularea magnetică transcraniană. „Vom trimite impulsuri în partea dreaptă a creierului, pentru a contribui la modificarea forței de activare a neuronilor, încercând să activăm zonele cu unde lente.“

Katie vrea să înceapă imediat tratamentul, fără să mai piardă nicio clipă. Și-a făcut deja programări pentru restul săptămânii, știind că poate renunța la ele în caz că nu vrea să urmeze tratamentul.

Numărătoarea inversă către schimbare

Ziua 1

Katie stă pe spate într-un fotoliu mare din piele, de data aceasta într-o cameră de tratament de mici dimensiuni în cabinetul din Bronxville al clinicii doctorului Asif, Brain Wellness Center. Și, cu această ocazie, Asif i-a pus o bonetă pe cap și a introdus pastă de contact în găurile acesteia ca să poată lipi electrozii de scalp, pe care mai apoi i-a conectat la qEEG și la aparatul de tomografie electromagnetică de rezoluție joasă. Câteva minute mai târziu, începe scanarea cerebrală dinamică în timp real, întocmai ca la vizita anterioară. Încă nu a început tratamentul propriu-zis; acum îi explică planul de tratament și modalitatea în care, pornind de la descoperirile sale, va folosi stimularea magnetică transcraniană pentru a încerca să aducă la o funcționare normală zonele momentan disfuncționale.

„Mai întâi, ne vom concentra pe regiunea C4, pe cortexul senzorial motor din lobul parietal“, îi explică. „Această zonă e responsabilă cu procesarea atingerii și a senzațiilor din corp — ceea ce numim propriopercepție.“ Ajustează cu atenție stimulatorul magnetic astfel încât să trimită impulsuri în zona vizată. Apoi zâmbește către Katie. „Ești gata?“

Văd cum figura ei e traversată de un val de anxietate. Pare prinsă într-un dialog interior privat, pe care îl pot intui doar vag.

„Respiră profund de câteva ori“, îi spune dr. Asif, „și, dacă poți, relaxează-ți mușchii.“ Centura respiratorie e fixată pe abdomenul lui

Katie, iar degetele sale sunt conectate la senzori.

Transpiră. Mă roagă să-i scot puloverul. I-l scot și-l așez pe genunchii mei, sub mapa cu notițe pe care o țin în mâini. Se întinde din nou. Pieptul și mușchii îi sunt încordați, iar figura ei e chiar mai palidă decât de obicei.

În loc să înceapă tratamentul, Asif împinge ușor într-o parte aparatul SMT. Îi arată lui Katie că imaginea creierului ei e colorată în roșu aprins, un tipar, de regulă, asociat cu atacurile de panică. Arată spre un al doilea monitor și-i explică că în momentul acesta respiră la un ritm alert de 17 respirații superficiale pe minut.

„Înainte de a începe tratamentul, vom încerca să te ajutăm să înveți cum să-ți modulezi respirația, pentru a reduce răspunsul la stres al corpului“, îi spune lui Katie. El crede că „episoadele de panică se află în corelație directă cu iregularitățile sistemului autonom“.

În următoarele zece minute, îi arată cum să-și regleze inspirațiile și expirațiile pentru a se sincroniza cu ritmul regularizatorului respiratoriu la care e de asemenea conectată — șase sau șapte cicluri respiratorii pe minut.

„Tu îți ții mereu respirația, te decuplezi de la ce se petrece în jurul tău, ca și cum ai fi într-o stare de panică și îngheț“, îi spune. Graficul biometric pe care îl vedem pe ecran în fața noastră compară respirația și ritmul cardiac în timp real cu indicii optimi, anunțând când respirația e prea superficială sau prea rapidă.

După ce Katie începe să respire în cicluri mai lente, vedem pe scanarea cerebrală cum activitatea lobilor frontali în regiunile prea active începe să se domolească.

Asta, spune Asif, e ceea ce se numește neurorespirație: calmarea prin respirație a tiparelor de activare neuronală în zonele din creierul lui Katie ce devin hiperactive când e anxioasă.

Odată ce a reușit să-și moduleze respirația la un ritm mai domol, Asif îi explică cum să facă o scanare a corpului, adică să închidă ochii și să se concentreze progresiv pe fiecare parte a corpului, dându-și voie să simtă conștient senzațiile corporale de la nivelul capului și gâtului, umerilor, pieptului, brațelor, palmelor și așa mai departe pe toată lungimea corpului, până ce ajunge la degetele de la picioare. Apoi îi cere să repete întreg procesul.

Abia după toată această pregătire, când Katie e într-o stare de calm,

Asif începe stimularea magnetică transcraniană.

Trece cu stimulatorul SMT peste exact același punct de pe craniul ei. Se aude un scurt sunet pulsatoriu… zzz… zzz… zzz, unu, doi, trei. Durează doar câteva secunde[38].

Asif se asigură că pacienta e în regulă. „Totul bine?“

Totul foarte bine.

„Voi aplica treizeci de repetiții“, îi spune. Se aude din nou o secvență de bzzz… bzzz… bzzz.

Terapia continuă. Dr. Asif mișcă aparatul SMT, ajustând și aplicând impulsuri în trei puncte diferite. În ultimul punct, în loc să aplice mai multe seturi de câte opt impulsuri rapide, aplică o serie mai lungă de șaizeci de apăsări.

În timpul acestui proces, Katie este rugată să continue respirația neuronală și scanarea corporală.

Și apoi e gata. Ședința s-a încheiat.

„Pe durata zilei, te rog să te concentrezi asupra simțurilor tale“, îi spune Asif lui Katie. „Observă cum cade lumina pe copaci. Ascultă sunetele. Acest tratament va genera multă emoție în tine. Încearcă să rămâi în contact cu corpul tău. Ieși din minte.“

Dr. Asif o va primi pentru o nouă ședință în ziua următoare și pentru încă una după o altă zi. Apoi Katie poate să se întoarcă acasă, la copiii ei, urmând să revină la începutul săptămânii următoare pentru încă o săptămână de tratament. Asif spune că preferă să facă cel puțin trei ședințe de tratament pe săptămână cu pacienții care vin din afara orașului, pentru a ajuta creierul să primească eficient mesajul că aceste modificări sunt noua modalitate de funcționare în lume și să înceapă să se adapteze[39].

Când ieșim din cabinet, o întreb pe Katie cum se simte.

„Sunt obosită, dar mă simt foarte bine!“, îmi răspunde. Pleacă la hotel ca să se odihnească. Vrea, de asemenea, să-și modifice planurile de călătorie. Ar fi trebuit să prindă un tren cu care va ajunge acasă spre miezul nopții, însă asta o indispune, așa că preferă să plece a doua zi, astfel încât să se odihnească nițel înainte de a-și vedea copiii.

Ziua 2

„Ai visat ceva?“, o întreabă dr. Asif pe Katie a doua zi, după ce o conectează la aparatură. Sunt așezați față în față. Asif, cu palmele așezate între genunchi, se apleacă ușor în față. Vârfurile degetelor sale se ating ușor, într-o formă care aduce cu o mudra yoghină.

Ea dă din cap afirmativ. „Am visat că pluteam deasupra copiilor mei, iar ei se jucau. Simțeam o tristețe apăsătoare, ca un nor greu, peste tot în jurul meu.“

„Ce era tristețea asta?“

„Durerea de a fi pierdut atât de multe din viața copiilor mei în toți anii ăștia. Apoi, în vis, a început să mi se facă rău, am simțit cum mi se răscolește stomacul și am început să mă panichez — și atunci m-am trezit.“ Dar, continuă ea, „am folosit tehnica de respirație și am reușit să mă calmez. Apoi am adormit din nou“.

„Cum te simți acum?“

„Obosită. Ieri a trebuit să refac planurile de călătorie astfel încât să mai stau o zi și mi-e atât de greu să iau mici decizii în privința trenurilor și a persoanelor care să stea cu copiii cât timp sunt plecată și tot restul. E foarte, foarte stresant.“

„Mi se pare că ți se umezesc ochii“, îi spune Asif. „Ești conștientă că simți tristețe sau anxietate?“

Ea aprobă din cap. „M-am temut că, dacă mai stau o zi, ar putea fi prea mult pentru copiii mei“, spune. „Dar mi-a fost frică că nu mă voi simți prea bine dacă nu voi mai sta o zi să mă odihnesc. M-am simțit prinsă în capcană între nevoia de a-mi găsi ritmul și a-mi face familia fericită.“ Face o pauză. „Cred că e îngrijorarea mea dintotdeauna; că nu mă voi simți bine orice aș face.“

„Asta e una dintre fricile tale primare, încă de când erai mică“, îi spune Asif.

Katie are lacrimi în ochi. „Simt că am pierdut atât de multe.“ Lacrimile îi curg pe obraz.

În timp ce ea vorbește, dr. Asif se ridică și îi spune că va începe ședința de SMT. „Vom lucra pe zonele care au de-a face cu luarea de

decizii.“

După SMT, urmează o ședință de neurofeedback. „Intenția noastră este să întărim noile tipare cerebrale pe care sperăm să le obținem“, îi explică.

„Cum voi ști că asta mă ajută?“, întreabă Katie.

„De multe ori, mai întâi ceilalți vor observa schimbări la tine. Vor observa că răspunzi diferit lumii înconjurătoare“, îi spune el. „Pe măsură ce creierul tău va începe să învețe noi tipare, tu vei începe să observi modificări în viața de zi cu zi.“

Ziua 10

După ceva mai mult de-o săptămână, mă întâlnesc din nou cu Katie în camera de așteptare a cabinetului dr. Asif. „Cum te simți?“, o întreb eu, cu pixul în mână.

„Cred că pot spune că mă simt ceva mai vie“, spune ea. „Ceva mai puțin moartă pe dinăuntru.“ Zâmbește scurt, dar vesel. „Lucrurile sunt oarecum… mai ușoare pentru mine!“

Sunt uimită. Au trecut doar opt zile de când am văzut-o ultima oară. Nu am fost prezentă în cea de-a doua săptămână de tratament, iar ea de-atunci până acum a fost acasă, cu familia ei. Vocea ei e mult mai plină de inflexiuni.

„E greu să exprim în cuvinte“, continuă ea. „Mă simt… mai ușoară.“

„În ce sens?“, o întreb.

„În primul rând, nu mai am nevoie să dorm două ore în timpul zilei, ceea ce pentru mine e colosal.“

Îmi povestește cum a fost ședința de neuroterapie cu dr. Asif din ziua precedentă. „Mi-a explicat că va lucra pe zone asociate cu atașamentul timpuriu“, îmi spune. „M-a întrebat despre evenimentele problematice din copilărie. I-am povestit cât de singură și de izolată mă simțeam pe când aveam doisprezece sau treisprezece ani — cât de urâtă, de neatractivă — pur și simplu nedemnă de nimic. Și am văzut cum se aprind regiuni din creier despre care el mi-a explicat că sunt legate de atașament, panică și închidere în sine.“

După tratamentul cu stimulare magnetică transcraniană, ariile acelea s-au modificat, spune Katie. Și a simțit cum ceva se modifică și în interiorul ei. „Pentru întâia oară în viața mea, am simțit că se modifică ceva în felul în care mă percep pe mine însămi. Nu mă mai simt atât de copleșită de dispreț de sine, poate?“

Jumătate de oră mai târziu, Katie e conectată la echipamentul de neuroterapie, așteptându-l răbdătoare pe dr. Asif. Se tot uită la telefon, pentru a verifica ora; are un tren de prins în doar câteva ceasuri. La exact treizeci de minute după ora stabilită, dr. Asif apare, fără a-i oferi o explicație pentru întârziere — deși mai târziu avea să spună că pur și simplu a avut un alt pacient. „Cum te simți, Katie?“

„Mă simt bine!“, îi răspunde Katie prompt, dar cu o urmă de iritare în glas.

„Spune-mi ce înseamnă bine pentru tine.“

„Păi, mă simt bine, dar și furioasă“, răspunde ea, pe un ton încordat.

„Ce înțelegi prin furioasă?“

„Mă simt invalidată“, îi mărturisește ea. „E suficient de complicat pentru mine să vin aici, cu copiii acasă și cu părinții mei și alte persoane având grijă de ei. V-am explicat că simt multă anxietate când trebuie să călătoresc. Mă supără că, deși știți ce trebuie să fac ca să ajung aici și să urmez acest tratament, totuși mă faceți să aștept.“

„Îți e familiar acest sentiment de invalidare?“, o întreabă el.

Întrebarea are un efect neașteptat de puternic asupra ei. Începe să plângă. „Da“, răspunde. „Mama îmi spunea mereu, Katie, ești prea emotivă! Viața e prea grea pentru tine! Trebuie să fii mai dură!“

„O lipsă a validării, ca și cum orice ai fi simțit, nu era în regulă?“, o descoase el mai departe.

„Părinții mei nu mi-au încurajat niciodată sentimentele. Pentru ei, sentimentele nu există. Important era întotdeauna să mă descurc. Să intru la o școală bună. Să am rezultate bune.“

Pe măsură ce stau de vorbă, Asif începe ședința de SMT. Operând și scanarea dinamică în același timp, îi explică: „Putem fi siguri că suntem pe calea cea bună“.

Vorbind, îi arată anumite tipare cerebrale. „Când rămâi tăcută, cauți

să faci pe plac, îți reții furia, vedem tipare în partea dreaptă a creierului, care ne arată că întâmpini dificultăți în trăirea propriilor emoții“, îi explică. „Însă când punem pulsul SMT pe această zonă înghețată, iar tu începi să-ți dai voie să trăiești emoțiile, observăm că aceste regiuni revin la homeostază.“ Apoi îi arată lobul temporal stâng. „Această arie prezenta tipare neregulate, dar, după ce am stimulat în mod direct neuronii corticali, vedem cum aceștia se aprind în noi tipare. Creierul tău chiar devine mai puternic prin asta.“

Face o pauză, apoi continuă. „Percepțiile noastre sunt bazate pe tiparele de aprindere neuronală. Ajutând aceste tipare să se modifice, vei simți cum se modifică multe lucruri.“

Îi mai arată o modificare majoră pe care a observat-o. „Undele tale cerebrale prezintă acum vârfuri alpha imediat după stimulare. Asta e o veste foarte bună. Ne spune, de asemenea, că ne aflăm pe drumul cel bun.“

„Cum îți simți acum corpul?“, o întreabă Asif la finalul tratamentului.

„Simt un amestec de pace fiziologică și emoțională, cred“, răspunde Katie. „Alinare, poate?“

„Adevăratele efecte vor fi evidente în diferența pe care o vei constata când vei trece printr-un moment stresant, iar tu vei răspunde altfel decât până acum“, îi spune. „Schimbările majore nu apar în timpul tratamentului, ci în săptămânile ce vor urma. Va fi tot mai satisfăcător — în opoziție cu înfricoșător — să acorzi atenție stărilor tale emoționale și să practici introspecția. Iar apoi, observându-ți emoțiile, vei putea să le exprimi, să răspunzi diferit, mai hotărât, din puterea propriilor sentimente, în loc să te detașezi și să intri în modul de panică.“

„A observat cineva din jurul tău o modificare la tine?“, o întreb pe Katie în timp ce ieșim din cabinetul doctorului Asif.

„Azi de dimineață, când am sunat-o pe mama ca să văd ce fac copiii, mi-a spus «Katie, vocea ta e diferită, parcă ești mai veselă, mai puțin stresată și obosită»“, îmi spune. „I-am zis că într-adevăr mă simt bine! A rămas mută o clipă, după care mi-a spus: Nu-mi amintesc când ai spus ultima oară asta. S-a bucurat cu adevărat pentru mine.“

„În weekend e ziua lui Andrew“, continuă ea. „Abia aștept ziua fiului meu! Nu am simțit niciodată asta înainte de un eveniment. Acum două săptămâni, chestia asta m-ar fi stresat cumplit și aș fi tras de mine cât

să fiu sigură că se simt bine copiii. Ar fi fost o agonie. Dar acum, mă simt, nu știu, fericită să pot fi acolo, mental, cu copiii mei.“

Ziua 17

La finalul celei de-a treia săptămâni de tratament, mă întâlnesc din nou cu Katie în New York. Tocmai a terminat turele șapte, opt și nouă de tratament SMT.

Ne întâlnim la un Starbucks pe 42nd Street, unde e foarte aglomerat și multă gălăgie. Ne așezăm la o masă lângă intrarea de la toaletă, unde oamenii stau la rând la un metru de noi. Printre ei e și o mamă cu un prunc plângând în brațe.

„Sigur vrei să stăm aici?“, o întreb pe Katie, curioasă cum se descurcă cu haosul implicit din spațiile în care se adună mulți oameni.

„Da!“, îmi răspunde. „Sunt bine! E… absolut fantastic să simt că pot sta aici și pot face asta.“

„Totuși, când ne-am întâlnit pentru prima oară…“, încep eu.

„Știu! Știu!“, îmi spune. „Nu puteam suporta cafenelele. N-aș fi putut sta aici. Acum, lucrurile… sunt mult mai ușoare. Sunt ok cu orașul, cu străzile, cu gălăgia, traficul. Ultima oară când am fost în oraș, mă îngrozeam odată la câteva minute.“ Vocea ei are culoare și o inflexiune pe care nu am mai auzit-o până acum în glasul său.

„E pentru prima oară în viața mea că pot să am o zi plină“, îmi spune. Zâmbește, atât cu gura, cât și cu ochii, când vorbește. Îmi amintesc cum, când ne-am cunoscut, părea că mușchii săi faciali au două opțiuni: nefuncțional și zâmbet forțat.

„De obicei, până la prânz simțeam nevoia să mă întind.“ Se uită la ceas. „Acum e trecut de două și mă simt bine.“

„Și am mai observat o schimbare“, adaugă. „În ultimele zile, m-am trezit de câteva ori cântând. Nu mi-a plăcut niciodată muzica, e ceva ce mă stimulează prea mult. Am avut mereu nevoie de liniște, acasă sau în mașină. Copiii au fost mereu obligați să asculte muzică la căști. Dar acum… ei bine, cânt la duș. Iar în mașină cânt împreună cu copiii pe muzica lor.“

Devine foarte serioasă pentru o clipă. „Realizez cât am pierdut din viața lor și cât au avut ei de pierdut din pricina limitărilor mele. Atâta amar de vreme, în loc să fie cu ei, mintea mea a fost un magnet de griji oribile despre ce ar putea să li se întâmple. Îmi amintesc că acum nu mai departe de trei sau patru săptămâni, mă întrebam dacă ar trebui să avem hotdog la ziua lui Andrew. După care încercam să-mi amintesc cum se face manevra Heimlich. Apoi am sunat-o pe mama și pe babysitter ca să le anunț că trebuie să repetăm manevra înainte de petrecere. În loc să fiu cu copiii mei, am fost prinsă într-un șir neîntrerupt de gânduri stresante. Mă înfurie numai și să mă gândesc la asta."

„Am fost mereu urmărită de această tristețe și acest sentiment de panică amorf, de această groază, de când mă știu", continuă ea. „Am știut mereu că nu mă bucur la fel cum se bucură ceilalți oameni. Și au existat momente atât de proaste, când am fost atât de jos, că am simțit că moartea mea ar fi o ușurare, ba poate chiar și pentru cei de lângă mine."

Trăind acum o modificare atât de profundă în starea ei emoțională, explică mai departe, învârtind un săculeț cu ceai de mentă în cana din fața ei, simte o furie reziduală față de „o societate care crede că depresia și anxietatea sunt o alegere. Am auzit atât de mulți oameni în ultimii douăzeci de ani zicându-mi «Îți faci prea multe griji!» sau «Vei depăși asta dacă te vei strădui din răsputeri!». Suferința mea le producea disconfort. În societatea noastră, ajungem cu toții să credem în mitul ăsta, că depresia e cumva ceva opțional."

Și încă un lucru pe care l-a dobândit în urma terapiei cu dr. Asif, îmi spune în timp ce scoate săculețul de ceai din cană și soarbe o gură, „este eliminarea sentimentului de rușine pe care l-am cărat după mine. Acum văd că ce se petrece în creierul meu este real. Văd cum creierul meu e diferit din punct de vedere calitativ de alte creiere. Și constat, odată cu modificarea tiparelor mele de activitate cerebrală, că mă simt altfel în lumea asta".

„Pentru mine, e pur și simplu un miracol", adaugă. „Și am parcurs abia o treime din tratament."

Ziua 21

Katie mă sună când revine acasă după încă patru ședințe de tratament — în total, 13. Vrea să știu, îmi spune, că a reușit să reducă

la jumătate dozajul a două dintre medicamentele pe care le ia. L-a consultat și pe psihiatrul din Virginia, pe lângă dr. Asif, și cei doi au fost de acord că nu mai are nevoie de doze atât de mari.

În timp ce vorbim, aud soneria casei ei.

Mai vrea să-mi spună ceva. Vorbește repede. „Am dat jos semnul de la sonerie! Acela cu NU SUNAȚI ȘI NU CIOCĂNIȚI! Pur și simplu nu mai e nevoie de el.“ Face o pauză. „Aproape că simt că femeia aceea care avea nevoie de o lume fără sonerii era o altă femeie; tot o variantă a mea, dar nu eu. Simt că revin la mine însămi.“

„Trebuie să plec!“, îmi spune, înainte să apuc să o întreb ceva. „Aștept un grup de copii și mamele lor la o întâlnire de joacă cu Andrew și se pare că au ajuns!“

Sunt uluită. Înainte să închidă, aud din nou soneria sunând insistent și pe fiul ei strigând-o, „Mamă! Mamă! Au sosit!“ Pentru mine, asta e muzica haotică și fericită a vieții de familie.

Mai târziu, vorbesc la telefon cu dr. Asif și-i mărturisesc că sunt uluită de schimbarea lui Katie. Îi mai spun că știu că nu toți pacienții răspund atât de bine ca ea la tratamentul SMT (unii pacienți din cercetările clinice nu răspund deloc). Și, adaug, sunt conștientă că există precauții foarte serioase privind persoanele care pot beneficia de SMT — persoanele cu stimulatoare cardiace, de pildă, nu pot urma acest tratament, întrucât încărcătura magnetică poate opri stimulatorul[40]. SMT nu a fost studiată la pacienții cu tulburare bipolară și există îngrijorări cum că la anumiți pacienți cu depresie bipolară, SMT ar putea agrava simptomele.

Și mă mai gândesc la ceva: ca jurnalist științific, mă întreb dacă modificările vor fi de lungă durată. E posibil ca răspunsul lui Katie să fie, parțial, un fenomen placebo? E greu de acceptat că un psihic precum cel al lui Katie, care a suferit atât de mult timp, ar putea fi ameliorat atât de rapid.

Asif îmi spune că el crede că așa arată vindecarea atunci când aducem la un loc cele mai sigure și eficiente instrumente deja existente pentru a ajuta creierul să revină la o stare de homeostază. Când microglia își încetează activitatea, neuronii încep repopularea și activitatea sănătoasă, pozitivă.

Totuși, în ciuda studiilor și a succesului clinic care demonstrează că SMT poate fi o metodă benefică în cazul pacienților cu depresie și

anxietate rezistentă la tratament, domeniul psihiatriei e reticent în a o adăuga în instrumentarul de lucru, continuând să se bazeze aproape exclusiv pe abordarea farmaceutică. Implicațiile financiare sunt o altă problemă. Echipamentul de neuroterapie costă zeci de mii de dolari, sume pe care cei mai mulți psihiatri nu le pot investi. Iar tratamentul e costisitor și pentru pacient. După ce asigurarea îi va deconta cele 30 de ședințe de terapie, Katie probabil tot va trebui să achite niște mii de dolari (deși cam tot atât ar fi avut de plătit și după douăzeci sau treizeci de ședințe la psihiatru).

Asif speră ca într-o bună zi, prin asigurare medicală mai bună, neuroterapia să devină accesibilă pentru grupurile vulnerabile de peste tot: pentru adolescenții de liceu, de exemplu, „așa încât să le putem antrena creierul să funcționeze optim înainte de debutul tulburărilor psihiatrice. Mi-ar plăcea să văd asta și în centrele pentru bătrâni, pentru a-i putea ajuta cu anxietatea și pierderile de memorie“.

O nouă eră în medicină

Toate acestea ne conduc către o întrebare mai amplă: dacă microglia ne manipulează sănătatea și creierul, ce căi promițătoare există care ne-ar permite să manipulăm în siguranță și să reorientăm acțiunile celulelor microgliale deturnate, pentru a ajuta neuronii și sinapsele să crească din nou, și creierul să se vindece?

Astăzi, atât în laboratoarele de cercetare clinică, cât și în mediul terapeutic, oamenii de știință descoperă abordări extraordinare de calmare a microgliei hiperactive, pentru a le face să funcționeze așa cum le-a proiectat natura: în rol de îngeri ai creierului, mai degrabă decât asasini orbi.

Creierul, cu neuroplasticitatea sa minunată, răspunde splendid la intervenții, odată ce am înțeles cum anume să intervenim.

37 Asif o creditează pe partenera și colega neuroterapeut Aza Mantashashvili pentru înțelegerea metodei de utilizare a echipamentului sistemului nervos automat în monitorizarea și tratarea pacienților.

38 Potrivit lui Pascual-Leone, e important de observat curentul electric indus în SMT destul de puternic, ajungând până la o mie de amperi. Protocoalele de siguranță ale SMT specifică faptul că intensitatea SMT trebuie stabilită individual pentru fiecare pacient, măsurând răspunsul

cerebral la un singur impuls SMT de diferite intensități. Aceasta se numește determinarea „pragului motor“ și definește intensitatea stimulării ce urmează a fi folosită într-un caz sau altul. De asemenea, adaugă acesta, pacientul trebuie să poarte dopuri de urechi pentru a-și proteja pavilioanele auditive de sunetul de clic al dispozitivului SMT, care e foarte puternic, chiar dacă pacientul, din pricina duratei foarte scurte a sunetului, nu îl percepe ca fiind intens.

39 Ghidul aprobat de FDA specifică cinci zile de tratament săptămânal până la șase săptămâni consecutiv.

40 Există și rapoarte, rare, de pacienți care au făcut crize în timpul tratamentului. La fel ca în toate tipurile de tratament, pacienții interesați de SMT trebuie, desigur, să țină cont de propriul istoric medical, să ceară opinia medicului lor și să se asigure că practicianul care face SMT are experiență.

Capitolul 10

Deslușirea Alzheimerului

E o zi neobișnuit de toridă, la jumătatea lunii mai, în Cambridge, Massachusetts, cu temperaturi de aproape 35 de grade. Totul e toropit. Frunzele arborilor ginkgo, care umbresc parțial vechile trotuare din cărămidă roșie dintre Massachusetts Institute of Technology și Harvard, atârnă ca lipsite de viață. Trecătorii se ascund sub intrările clădirilor pentru a-și șterge sprâncenele de sudoare. Întreg orașul pare că funcționează cu încetinitorul.

Însă în turnul gri și răcoros, cu pereți din sticlă, unde se află sediul Institutului Picower pentru Învățare și Memorie din cadrul MIT, Li-Huei Tsai, doctor în științe, cercetătoare în neuroștiințe cognitive și directoare a Picower, vorbește entuziasmată, explicând descoperirea pe care a făcut-o în 2016, prin care a demonstrat cum pot fi deturnate microgliile și puse la treabă pentru a inversa ravagiile biologice produse de Alzheimer.

Idea că microglia deraiată poate fi restartată pentru a trata Alzheimerul poate să sune a medicină din era Star Trek, dar Tsai împreună cu echipa sa au inițiat deja cercetările clinice, folosind o metodă de accesare a creierului cunoscută ca GENUS — prescurtarea de la gamma entrainment using sensory stimuli [41], ori, mai popular, terapie prin lumină gamma intermitentă — de reprogramare a celulelor microgliale, așa încât acestea să stimuleze reluarea creșterii sinapselor și curățarea plăcilor și nodurilor[42].

Tsai îmi povestește despre descoperirea sa, în mare parte accidentală, la masa de conferințe ovală care domină spațiul biroului său. Între noi se află o cutie lungă din plastic transparent, asemănătoare cu o casoletă Tupperware de mari dimensiuni. În cutie, o mică placă de bază și o unitate de procesare sunt atașate cu bandă izolantă neagră de mai multe fire, care se conectează cu o mică tijă neagră din plastic ce iese printr-o gaură din partea laterală a cutiei. La capătul tijei se află mai multe becuri cu LED.

Mașinăria improvizată e atât de simplă că pare mai degrabă un proiect de gimnaziu asamblat pe masa din bucătărie decât descoperirea epocală a unui om de știință. Dar povestea din spatele ingineriei de precizie high-tech și a descoperirii lui Tsai capabile să modifice paradigma actuală sunt deja legendare în lumea neuroștiinței.

*

În 2015, Tsai, trecută deja de vârsta de 50 de ani, era preocupată de câteva gene despre care tocmai se descoperise că sporesc probabilitatea de apariție a Alzheimerului, fără însă a ajunge la concluzii satisfăcătoare. Zeci de mutații genetice păreau să joace un rol în fiecare etapă a bolii, iar ea se temea că „va dura o veșnicie“, după cum spune chiar ea, să traducă descoperirile științifice în intervenții semnificative.

Atunci a început să privească Alzheimerul din perspectiva ingineriei computerizate. „Creierul chiar funcționează ca o unitate de procesare a informațiilor“, îmi spune, cu palmele împreunate pe marginea fotoliului pe care stă. „Creierul face miliarde de conexiuni rapide în interval de câteva milisecunde, din care răsar mereu noi și noi instrucțiuni. Iar acest sistem complex de procesare este ghidat de unde cerebrale ritmice, care organizează neuronii pe ansambluri în diferite regiuni, așa încât aceștia să-și îndeplinească rolurile prescrise.“ Seamănă, continuă ea, „destul de mult cu o mică orchestră compusă din diferite grupuri de instrumente, toate cântând note diferite — dar grupurile trebuie totodată să lucreze împreună, sub același dirijor, pentru a produce muzică armonioasă“.

Dirijorul suprem, pe care îl ascultă toate regiunile, este semnalizarea electrică.

Tsai și echipa sa și-au pus următoarea întrebare: care ar fi primele indicatoare potrivit cărora semnalizarea electrică a creierului începe să dea erori la debutul bolii Alzheimer, cu mult înainte de apariția simptomelor propriu-zise?

Tsai a înțeles că o cale de-a realiza aceasta ar fi analiza ritmurilor undelor cerebrale. Și s-a dovedit, într-adevăr, că o anumită undă cerebrală, cunoscută drept ritmul gamma, era „cu adevărat compromisă“ în stadiile incipiente ale bolii. Undele gamma sunt esențiale pentru activitatea mai intensă a undelor cerebrale, legată de atenție, percepție și memorie. Oamenii de știință de la Universitatea din San Francisco, California, au demonstrat deja că în Alzheimer, perturbările activității undelor gamma sunt evidente în regiuni cerebrale asociate cu cogniția complexă, în special în hipocamp și cortexul prefrontal, regiuni cruciale în memorie și atenție.[1]

Toate acestea i-au dat o idee lui Tsai. „M-am întrebat ce-ar fi dacă am putea spori forța undelor gamma și a semnalizării electrice pentru a

ajunge la cotele normale regiunii hipocampice — adică la cotele de dinainte de apariția Alzheimerului?“

La vremea aceea, Tsai spera să poată modifica activitatea neuronilor prin modificarea semnalizării în creier. „Microgliile nu erau deloc în atenția mea.“ Râde. „Eu speram ca prin manipularea undelor gamma să pot restaura funcționarea neuronilor din hipocamp.“

Tsai descoperise deja, în cadrul unor studii pe animale, că livrarea unor impulsuri luminoase de 40 de hertzi direct în hipocamp, printr-o tehnică numită optogenetică, stimulează neuronii.[2] Doar că această tehnică prezenta și niște neajunsuri majore. „Optogenetica este destul de invazivă“, îmi spune. „Presupune introducerea unor fibre optice direct în hipocamp și a luminii laser în creier. Apoi folosim lumina laser pentru a controla semnalizarea electrică și activitatea neuronilor.“ O abordare ce, cu siguranță, nu putea fi folosită în tratamentul cotidian al pacienților cu Alzheimer în viitorul apropiat.

Tsai și echipa sa de neuroingineri au început să lucreze la un program de computer care să le permită să trimită impulsuri luminoase țintite în exteriorul creierului, în mod neinvaziv, la animale. Au reglat programul computerizat așa încât o fâșie de lumină LED dintr-o tijă manipulată manual să pâlpâie la frecvența oscilațiilor undelor gamma. Apoi, folosind acest aparat de lumină LED intermitentă, au început să trateze șoarecii aflați în stadii incipiente ale Alzheimerului cu ceea ce au numit terapie luminoasă intermitentă de undă gamma[43].

„Am început să aplicăm șoarecilor lumină intermitentă de undă gamma la 20 de hertzi“, explică Tsai entuziastă, în timp ce figura i se luminează la amintirea acelor momente inițiale de descoperire. „Am aplicat acest tip de terapie timp de o oră.“ Aruncă din când în când o privire către cutia din plastic așezată între noi, ca și cum ar fi încă uimită de ce a reușit să realizeze cu ajutorul acestui aparat simplu.

Rezultatele imediate ale experimentului său au fost atât de uluitoare, că i-a fost greu să creadă ce vedea că se întâmplă în creierul șoarecilor. „După o oră, am constatat o reducere de patruzeci până la cincizeci la sută din cantitatea de proteine beta-amiloid în regiunile cerebrale analizate, mai precis cortexul vizual, responsabil cu procesarea vederii.“

Tsai a mai descoperit ceva absolut incredibil. „Am aflat că terapia cu lumină intermitentă de undă gamma nu afecta doar activitatea neuronilor, ci și activitatea microgliei. Aplicând unde gamma la anumite frecvențe, am provocat funcționarea normală a microgliilor.

Acestea au început să curețe proteinele amiloide!“

Microgliile nu au devenit simpli îngrijitori conștiincioși, ci o echipă de intervenție extrem de eficientă, curățând proteinele amiloide. Au spart, digerat și eliminat proteinele beta-amiloide existente. „În doar o oră, microgliile au curățat jumătate dintre proteinele amiloide toxice din creier, fără a vătăma țesutul cerebral.“ Trebuie spus din nou că acest experiment a fost derulat pe șoareci aflați în stadiile incipiente ale Alzheimerului.

Mai mult, nu doar că microgliile au curățat depunerile, dar după ce au transformat proteinele beta-amiloid în bucățele, acestea au devenit deșeu complet inofensiv. Erau de-acum suficient de mărunte încât să poată fi transportate prin căile limfatice cerebrale — aceleași vase imunitare limfatice despre care Jony Kipnis a aflat recent că traversează spațiul meningeal al creierului și se conectează cu căile imunitare limfatice ale corpului.

Descoperirea lui Tsai a fost „complet accidentală“, după cum singură recunoaște, lăsându-se pe spate în fotoliu și ridicând mâinile în aer într-un acces de veselie despre care bănuiesc că e destul de rar în cazul unui cercetător în neuroștiințe care coordonează o echipă de treizeci de oameni într-una dintre cele mai prestigioase instituții de cercetare din lume. „Asta e frumusețea cercetării“, îmi spune. „Nu știi niciodată unde te va purta știința.“

Cu toate acesta, când a văzut rezultatele experimentului său, singurul gând a fost: Voi reuși vreodată să reproduc aceste rezultate? Mărturisește că nu a dormit trei nopți la rând. „Era destul de greu să accept că ceea ce vedeam era adevărat. Mă tot gândeam, ce informații aș putea să adun ca să mă conving că ceea ce vedeam era adevărat? Dacă aș putea identifica cu precizie care sunt evenimentele moleculare modificate și mi-aș putea explica mie însămi aceste modificări, aș avea mult mai multă încredere în descoperirile mele.“

Așa că Tsai și echipa sa au marcat țesuturi din hipocampul șoarecilor pentru a putea observa mai în detaliu activitatea microgliei în creier, folosind metoda originală, invazivă de stimulare cerebrală — optogenetica. După care au pornit dispozitivul de stimulare prin laser și au așteptat. Și au descoperit ceva năucitor.

Înainte de aplicarea tratamentului, „microgliile pur și simplu zăceau acolo, fără să facă mare lucru. Doar secretau citokine neurotoxice“, îmi explică Tsai. Celulele microgliale păreau mici și cam bolnave. „Dar după numai o oră de tratament optogenetic, acestea au înviat și s-au

făcut de două ori mai mari — acum arătau sănătoase și puse pe treabă! După o oră, 90% dintre microglii au început să curețe proteinele amiloide. Le-am pus la treabă în doar o oră!“

Doar că existau și două probleme. În primul rând, după 24 de ore, proteinele amiloide au revenit la nivelul de dinainte de intervenție. În al doilea rând, tehnica optogenetică presupune crearea unei găuri fizice în craniu.

Asta a convins-o pe Tsai și echipa sa să revină la utilizarea tehnicii GENUS noninvazive, pentru a vedea dacă un curs de tratament mai îndelungat cu terapie prin lumină intermitentă de undă gamma — aplicată în siguranță, din exteriorul craniului — ar putea reduce permanent depunerile amiloide. De data asta au folosit pentru tratament șoareci mai în vârstă, care dezvoltaseră deja aglomerări de depuneri amiloide asociate cu stadiile târzii ale Alzheimerului, pentru o oră pe zi, timp de șapte zile.

Au observat ceva complet nou. Tratamentul de lungă durată cu lumină intermitentă de undă gamma, explică Tsai, a dus la o reducere a aglomerărilor de depuneri amiloide asociate cu Alzheimerul avansat.

Aplicarea tratamentului cu impulsuri de lumină intermitentă a modificat microgliile din agenți ai haosului ce secretau substanțe chimice toxice care vătămau alte celule din creier, în gardieni proactivi ai creierului, așa cum le-a proiectat natura.

După tratament, microgliile au devenit remarcabil de fluide. Au liniștit neuronii, i-au îmbăiat în agenți antiinflamatori, protectivi; au reparat sinapsele vulnerabile și au stimulat creșterea noilor neuroni, repopulând hipocampul. Și au făcut toate acestea în timp ce continuau să răscolească creierul în căutare de depuneri și noduri pe care să le elimine. De data aceasta, rezultatele nu au mai fost de scurtă, ci de lungă durată — până la o săptămână.

Creierul a început să se vindece.

„Simt că trăiesc într-un vis — e aproape magic, suprarealist“, mărturisește Tsai. „Simt că m-aș putea trezi într-o zi și spune că nu, asta nu poate fi adevărat.“ Își lasă ambele palme pe masa din fața ei și respiră adânc. „Dar este adevărat“, adaugă imediat, cu ochii de un căprui închis sclipindu-i. „Iar acum încercăm să aflăm dacă poate funcționa și în creierul uman.“

Tsai și-a publicat descoperirile mai întâi în revista Nature, în 2016, iar mai apoi încă un studiu în Cell, în 2019.[3] Între timp, și alți cercetători

au descoperit că aplicarea de doze de ultrasunete specifice, noninvazive influențează microgliile să curețe depunerile care apar în Alzheimer pe modele animale. Cercetătorii de la Queensland Brain Institute din cadrul Universității din Queensland, Australia, au descoperit că tratamentul repetat cu ultrasunete reduce cu 75% depunerile amiloide din creierul șoarecilor — iar șoarecii astfel tratați au demonstrat performanțe îmbunătățite la sarcini de memorie, inclusiv recunoașterea obiectelor și alergarea prin labirint.[4]

Descoperirile lui Tsai și ale altor cercetători au contribuit la redirecționarea cercetării din domeniul Alzheimer către o abordare care privește această boală ca pe o problemă a sistemului imunitar al creierului — o boală a microgliilor. Tsai a publicat, în 2018, o lucrare în care prezenta instrucțiunile echipei sale pentru asamblarea aparatelor cu lumină LED intermitentă noninvazivă — sau GENUS — în speranța că și alte laboratoare vor începe să folosească terapia cu lumină intermitentă de undă gamma în efortul de a înțelege mai bine cum s-ar putea trata nu doar Alzheimerul, ci și poate tulburări ale creierului, precum autismul și schizofrenia.[5]

„Știm că microgliile ar trebui să se ocupe de eliminarea depunerilor și nodurilor care apar în creier, dar în Alzheimer, dintr-un motiv necunoscut, acestea nu-și mai fac treaba“, spune Tsai. „În schimb, contribuie la inflamația creierului.“

Ce anume transformă microgliile din element benefic, într-unul malign?

Conexiunea microglii-gene-Alzheimer

Vă amintiți că în 2016, laboratorul condus de Margaret McCarthy de la Universitatea din Maryland a demonstrat că, odată ce microgliile sunt provocate să intre într-o stare inflamatorie prelungită, apar modificări în genele care supraveghează modul în care microgliile se vor comporta pe termen lung, cauzând neuroinflamație galopantă.[6] Și cu cât există mai multă neuroinflamație, cu atât microgliile vor distruge mai multe sinapse, vor elibera mai mulți agenți chimici inflamatorii și vor eșua în curățarea depunerilor amiloide și a nodurilor.

Microgliile se metamorfozează din doctorii cei buni ai creierului în distrugători ai sinapselor, deoarece genele care ar trebui să le spună cum să se comporte normal au fost forțate de ceva (o combinație

unică de predispoziție genetică și influențe din mediu, printre care factorii de stres, traumele, infecțiile, rănile și toxinele) să producă o mutație epigenetică — o alterare a ceea ce am putea numi codul lor operațional. Mutațiile epigenetice determină genele să trimită microgliile să distrugă sinapse, să secrete toxine și să permită deșeurilor să se acumuleze în cantități disruptive.

Cercetătorii au descoperit că există un număr de gene care sporesc semnificativ probabilitatea de-a dezvolta Alzheimer și multe dintre aceste gene, așa cum reiese din informațiile descoperite până acum, sunt specifice microgliilor. De exemplu, atunci când are loc o mutație în receptorii genei numite TREM2 — o genă care există doar în celulele imunitare microgliale — microgliile rămân cu o capacitate redusă de a apăra creierul de depuneri amiloide. Într-adevăr, persoanele cu variante ale acestei mutații prezintă o probabilitate de trei ori mai mare de dezvoltare a bolii. În condiții normale, receptorii TREM2 ajută microgliile în protejarea creierului de depunerile amiloide, facilitând apariția de protuberanțe asemănătoare brațelor pe suprafața celulelor microgliale, ce se pot extinde protectiv, acoperind, înghițind și retezând depunerile în stadii incipiente. Însă în creierele vulnerabile, receptorii TREM2 își pierd brusc abilitatea de a ajuta microgliile să combată depunerile. În schimb, această genă suportă modificări ale felului în care sunt exprimate capacitățile de regularizare, așa încât microglia, la rândul său, produce neurotoxine și citokine inflamatorii ce sporesc depunerile[44].[7]

Doar că toate aceste informații nu-i ajută pe oamenii de știință pe cât de mult ne-am aștepta. Așa cum spunea Tsai, există, posibil, sute de gene specifice microgliei, la fel ca TREM2, ce joacă un rol în declanșarea sau stoparea proprietăților bune și rele ale microgliei. Asta înseamnă că „descoperirea unei căi de influențare a unei gene sau a mai multora e puțin probabil să fie suficientă pentru restaurarea funcțiilor creierului“, spune Tsai.

Dar ea subliniază, totodată, că microgliile „sunt ca un întrerupător de dimensiuni uriașe“, prin intermediul căruia circulă semnalele genetice. „Iar noi credem că prin terapia cu lumină intermitentă de undă gamma putem pune microglia la treabă așa cum a fost concepută.“

Cursa pentru descoperirea biomarkerilor Alzheimerului

Cu șase luni înainte ca Tsai să-și publice studiile revoluționare, Beth Stevens își publica studiul esențial prin care arăta că microgliile consumă sinapse etichetate de complement în stadiile incipiente ale Alzheimerului. De fapt, Stevens descoperise că pierderea de sinapse este un eveniment timpuriu în evoluția bolii. Microgliile se adună și distrug sinapse sănătoase cu mult înainte de debutul formării depunerilor și cu decenii înainte de apariția simptomelor — cel puțin la animale.[8] Corelația dintre dispariția sinapselor și apariția ulterioară a primelor semne de declin cognitiv s-a dovedit a fi chiar mai puternică decât corelația dintre disfuncționalitatea cognitivă și prezența depunerilor și a nodurilor în creier.[9]

E ca o reacție în lanț. Microgliile sunt determinate să consume sinapse. Depunerile și nodurile se acumulează în cantități mari. Aceste acumulări de proteine ca niște ghețari nu pot fi eliminate din creier așa cum ar trebui. Confruntate cu prezența plăcilor beta-amiloide și a nodurilor care se acumulează în creier, microgliile devin și mai inflamatorii și încep să înghită mai multe sinapse, stimulând și alte celule gliale, cum ar fi astrocitele, să secrete factori neurotoxici. Starea cognitivă și mentală a pacientului începe să se deterioreze.

Mai târziu, într-o conversație pe Skype, o întreb pe Beth Stevens de ce această revelație — că pierderea de sinapse precedă formarea depunerilor și a nodurilor — e atât de importantă în prevenirea și tratarea Alzheimerului (inclusiv prin terapie cu lumină intermitentă de undă gamma). Stevens e în starea ei obișnuită de viteză cafeinică — chiar a doua zi urmează să-și ducă echipa, împreună cu soțul și cele două fiice, într-o „labcație“. „Toată lumea aici a lucrat nonstop“, îmi spune. „Am închiriat un autobuz cu șofer și vom merge la Cape pentru o zi de windsurf și caiac și toate alea. Avem nevoie de asta!“ (Nu e prima oară când mă gândesc că gustul său pentru aventură, împreună cu cârlionții săi și entuziasmul științific o fac să semene cu personajul de desene animate de la PBS, Ms. Frizzle, minunata profesoară de științe care pleacă cu autobuzul plin de copii în expediții trăsnite și neașteptate.)

„E limpede că depunerile și nodurile sunt dăunătoare pentru creier, în multe sensuri“, îmi spune. „Iar plăcile cu depuneri se formează de timpuriu în cadrul bolii. Dar declinul cognitiv pe care îl considerăm de obicei nota distinctivă în Alzheimer e asociat cu pierderea de sinapse. Avem atât de multe informații care ne spun că pierderea de sinapse se produce foarte de timpuriu în hipocamp, cu mult înainte de apariția simptomelor clinice, că acum știm că e un eveniment timpuriu. De aceea, credem că, dacă am putea identifica pierderea de sinapse de la

început, povestea ar fi cu totul alta.“ Mai știm și că, îmi spune în continuare, „odată ce inflamația galopantă debutează, e foarte dificil să o inversăm, astfel încât e crucial să găsim o cale de a interveni în acest proces la începutul bolii“. Dacă te gândești, adaugă, „motivul pentru care testele clinice pentru noi medicamente care să combată Alzheimerul au eșuat până în prezent e că acestea nu intervin suficient de repede“. La fel ca în cele mai multe tipuri de cancer, dacă începi tratamentul după metastaziere, în etapele târzii ale bolii, e mult prea tardiv. Iar asta înseamnă, subliniază Stevens, revenind la domeniul de cercetare care o pasionează de atât de mult timp, „că noi trebuie să dezvoltăm biomarkeri timpurii pentru a detecta distrugerile de sinapse la început, înainte de instalarea inflamației. Dacă vom reuși să facem asta, putem spera să prevenim boala, pentru că vom putea începe tratamentul din timp“.

„Știm că un număr important de gene de risc în Alzheimer sunt specifice microgliilor, ceea ce ne furnizează mai multe dovezi că microgliile sunt factori cauzali în dezvoltarea Alzheimer.“ Dar, continuă ea, reflectând ideile de mai devreme ale lui Li-Huei Tsai, „știm și că genele nu vor fi singurul nostru răspuns“. Genele vor fi, mai degrabă, parte din răspunsul care îi va ajuta pe cercetători să creeze biomarkeri timpurii mai eficienți în detectarea, și mai apoi tratarea și chiar prevenția Alzheimerului.

Să ne imaginăm timpul în care, după cum spune Stevens, clinicienii vor putea identifica cu precizie momentul în care genele care reglează comportamentul microglial încetează să trimită semnale benefice și încep să trimită semnale dăunătoare. Un timp în care nu doar că vom ști exact când microglia bună devine microglia rea, ci și un timp în care vom putea interveni și inversa acest proces, chiar înainte să înceapă tăierile de sinapse.

Astăzi, colegii lui Stevens de la Broad Institute încearcă să descopere primele semne care anunță că genele specifice microgliei încep să emită semnale distructive. Stevens descrie câteva tehnologii emergente care îi ajută pe cercetători în acest proces. O modalitate e pusă la dispoziție de o altă invenție inginerească modernă relativ nouă, cunoscută ca organoide, sau în cuvintele lui Stevens „mini-creiere realizate din celule umane stem ce pot fi programate așa încât să devină diferite celule nervoase și gliale, inclusiv microglii“. În aceste modele cerebrale, oamenii de știință pot manipula microgliile cu diferite conjuncturi genetice (inclusiv cu variante ale genei TREM2) pentru a observa cum și când încep microgliile să se comporte anormal, în diverse contexte.

„Încercăm să revenim la punctul inițial, pentru a vedea cum începe pierderea de sinapse, de ce anumite sinapse sunt vulnerabile, cât și pentru a înțelege mai bine ce anume determină microgliile să treacă de la o stare de funcționare sănătoasă, la una activată“, explică Stevens. „Acum știm că microgliile au multe stări de activare, unele benefice, altele nu. De pildă, când microgliile încep să se modifice, celulele trimit noi semnale moleculare care arată că devin neuroinflamatorii. Dacă am putea identifica ce sunt aceste semnale și găsi o cale de a atribui markeri moleculari diferitelor lor stări, atunci, surpriză, am vedea care microglii sunt pe cale să înceapă distrugerile excesive. Și care sunt pe cale să emită semnale inflamatorii. Și care consumă amiloizi.“

Odată ce oamenii de știință vor discerne și vor identifica diferitele amprente moleculare, vor fi capabili să știe ce au de gând să facă microgliile înainte de-a face.

O altă modalitate prin care cercetătorii chestionează comportamentul microgliei în diferite stări de activare este o nouă tehnologie numită Drop-seq (prescurtarea de la drop-sequencing, secvențiere prin picături), în care, explică Stevens, „se iau celule microgliale și se introduc în picături individuale, cu un fel de cod de bare ce ne permite să le citim ADN-ul“[45].[10] În felul acesta, cercetătorii pot vedea ce gene exprimă microgliile comparativ cu vecinii lor, pot colecta și descrie individual microgliile și pot crea o bază de date imensă care îi va ajuta să eticheteze și să clasifice diferitele stări de activare ale acestora. Seamănă oarecum cu felul în care folosim codul de bare de pe produsele din supermarket pentru a afla de unde provin acestea, ce conțin și când vor expira.

Cu ajutorul acestor noi tehnologii, spune Stevens, „putem spera să identificăm genele sau expresiile din microglii ce le împing să se comporte anormal și să vatăme neuronii. Acele semnale sunt agenți ce ne comunică atunci când ceva e disfuncțional la nivelul cel mai de bază“.

Imaginează-ți, continuă ea, că într-o bună zi, „cercetătorii vor începe să recunoască diferite amprente moleculare“ — codurile de bare — când microgliile încep să se metamorfozeze din îngeri în asasini, „prin scanarea propriu-zisă a acestora în creier“[46].

Stevens e de părere că, în următorul deceniu, oamenii de știință vor fi capabili să determine cu precizie amprenta moleculară a microgliei care începe să consume sinapse. Odată ce cercetătorii vor ști care sunt markerii, vor putea introduce fără riscuri culoare de radio-identificare

în țesuturile cerebrale umane, așa încât biomarkerii distincți — codurile de bare genetice — să se aprindă și să strălucească în circuitele vulnerabile în timpul scanărilor PET. (Destul de similar cu modul în care înregistrăm astăzi imagini ale regiunilor corpului prin scanări CAT pentru a căuta tumori, care sunt mai apoi diagnosticate ca maligne sau benigne la biopsie[47].)

„Dacă putem detecta anomaliile de circuit glie-neuron, începutul pierderii sinapselor și putem ști cu precizie unde și când se produc acestea, prin simpla scanare a creierului, ori dacă putem identifica câteva celule gliale ce afectează circuitele vulnerabile, atunci putem interveni cu decenii înainte de apariția simptomelor“, spune Stevens. „Iar asta ar fi într-adevăr ceva ce ar schimba complet jocul.“

Desigur, nu prea putem vorbi despre testări de rutină când acestea implică injectarea de radio-indicatori colorați în creier și scanări PET, ce folosesc radiație pentru a obține imagini cerebrale — cu atât mai mult dacă subiecții nu prezintă simptome de Alzheimer. Și totuși, știm că modificările timpurii apar în creier cu decenii înainte de dezvoltarea simptomelor bolii. Din acest motiv, scanările PET cu radio-indicatori colorați ar putea fi o opțiune de imagistică inteligentă și viabilă în viitor în cazul persoanelor ce prezintă gena TREM2 cu comportament anormal și alte gene esențiale ce sporesc dramatic probabilitatea apariției Alzheimerului, și care prezintă, de asemenea, un istoric familial semnificativ al bolii.

Între timp, pe măsură ce oamenii de știință caută să identifice factorii secretați de microglii când acestea încep să-și modifice forma și funcția, ei lucrează și la stabilirea unor metode de recunoaștere a amprentelor acestor factori în mostre de sânge[48].

„Scopul nostru e ca într-o zi să putem avea la dispoziție biomarkeri fluizi și sangvini cu rol predictiv care să ne ofere suficiente informații utile în anticiparea tulburărilor psihiatrice și cognitive înainte de apariția acestora“, spune Stevens. Cabinetele medicale sunt departe de a deține metode de identificare a pierderii sinapselor prin mostre de sânge, dar lucrurile avansează în ritm alert în această direcție.

Să ne imaginăm toate acestea într-un potențial scenariu de viață.

Să ne imaginăm o femeie aflată la vârsta de mijloc, precum Katie, a cărei bunică a murit în urma unui Alzheimer cu debut timpuriu. Să spunem că această femeie a fost testată pozitiv pentru mai multe mutații genetice, cum ar fi cele ale genelor TREM2 și ApoE4, despre

care se știe că sporesc șansele de dezvoltare a Alzheimerului timpuriu. Așa cum o femeie în a cărei familie există istoric de cancer mamar va merge regulat la clinică pentru mamografie, Katie va putea să meargă anual pentru scanări microgliale. Să spunem că a ajuns la vârsta de 45 de ani și scanarea PET anuală arată că o anumită zonă minusculă din creier se aprinde, indicând faptul că genele cu rol regulator exprimate în microglie încep să se modifice nefast, într-o manieră asociată cu Alzheimerul. Urmează distrugerea sinapselor dintr-o zonă specifică a hipocampului.

Radiologul lui Katie îi trimite medicului ei rezultatele, iar acesta o trimite la terapie prin lumină intermitentă de undă gamma profilactică. E destul de probabil că îi va recomanda să lucreze și cu un terapeut behaviorist, pentru a adopta programe dietetice și de mișcare specifice, despre care se știe că sunt utile în stimularea neurogenezei. Știind și că sinapsele mai puțin active sunt mai predispuse marcării de către complement în vederea distrugerii, Katie se va apuca să învețe o nouă limbă, va începe să facă Sudoku sau să croșeteze — sau toate trei. Va încerca, pe cât îi stă în putință, să evite toxinele de mediu, patogenii, infecțiile și factorii de stres, care contribuie la determinarea celulelor imunitare microgliale suprasolicitate să devină hiperactive. Până atunci, e foarte posibil să avem la dispoziție și metode de intervenție noninvazivă care să ajute creierul să dreneze mai eficient deșeurile prin vasele meningeale limfatice, ba poate chiar și metode eficiente de intervenție farmaceutică, ce funcționează fără efecte secundare dăunătoare.

E destul de probabil ca o parte din aceste instrumente terapeutice să funcționeze eficient în diverse combinații. De pildă, cercetătorii australieni care, la fel ca Tsai, au descoperit recent că aplicarea de unde de lumină poate curăța plăcile amiloide în modele animale, au descoperit de asemenea, în 2017, că imunoterapia biologică (administrarea de anticorpi care să reducă inflamația activată imunitar în creier) în combinație cu terapia prin ultrasunete a sporit semnificativ efectele imunoterapiei și reducerea depunerilor amiloide și a nodurilor.[12]

În scenariul nostru ipotetic, Katie nu va trebui să încerce toate metodele disponibile dintr-odată — ar putea încerca una sau două, pe rând, continuând să meargă la scanări microgliale PET cu regularitate, monitorizând totodată, împreună cu medicul ei, eficiența diverselor terapii în cazul său particular, dat fiind profilul său genetic. În următorul an, ei ar putea să pună la punct un plan de tratament combinat care să-și demonstreze în timp real eficiența — un plan care să împiedice debutul incendiului generalizat produs de Alzheimer în

creierul ei.

Iar într-o zi, poate peste un alt deceniu, o adolescentă va putea merge la cabinetul pediatrului pentru analiza de sânge anuală care identifică semnăturile specifice ale activității modificate a microgliei în creier — la fel cum astăzi le facem analize pre-adolescenților în căutarea indicatorilor colesterolului. Dacă testele indică modificări microgliale sau sinaptice ce depășesc cotele normale, adolescenții și părinții acestora vor putea alege dintr-o varietate de metode de intervenție timpurie sigure[49]. Să sperăm că până atunci vom avea la dispoziție o gamă mai amplă de metode de tratament și metode de prevenție a tulburărilor psihiatrice.

Să ne amintim de Alice

Câteva săptămâni mai târziu, îi povestesc despre aceste cercetări lui Katie, care și-a exprimat uneori temerea cum că ar putea să dezvolte Alzheimer timpuriu, dat fiind istoricul bunicii sale și faptul că suferă de depresie, un alt factor de risc în Alzheimer. Îmi spune că nu poate să nu se gândească că viața bunicii Alice ar fi fost cu totul alta dacă ar fi avut norocul să trăiască într-o epocă în care ar fi existat metode de intervenție în Alzheimerul timpuriu.

Suntem în Bryant Park din New York. Stăm la o masă metalică verde și mâncăm prânzul luat de la Whole Foods. În jurul nostru sunt porumbei care caută firimituri prin iarbă. Katie îmi povestește despre schimbările dramatice prin care a trecut bunica ei când ea era copil. Îmi arată o fotografie din telefon, de acum patru decenii, în care bunica e o femeie de vârstă mijlocie, luminoasă și fotogenică. În poza asta, Alice are un metru și jumătate și un păr blond deschis strălucitor, ca al lui Katie. Pozează mândră alături de copiii și nepoții ei pe veranda casei ei de la fermă. De balustrada verandei sunt agățate ghivece cu cârciumărese roșii, abia înflorite. Katie îmi arată unde e ea în poză. Are abia cinci ani și poartă pantaloni scurți și tenișii albaștri. Alice stă în centrul grupului, cu o rochie galbenă de vară, zâmbind cu o vioiciune în privire care-mi amintește de lumina pe care o văd acum în ochii lui Katie. În rochia ei galbenă, Alice strălucește ca o rază de soare micuță, dar puternică.

„Nana era profesoară de pian. Veneau mulți copii la ea acasă“, își amintește Katie. „Ținea mereu pe pian un bol cu bomboane.“ Îmi arată încă o fotografie, în care Alice e cu mama lui Katie, Genna, și cu Paul.

Stau așezați pe băncuța pianului și râd la cameră, cu degetele mâinilor apăsate pe clapele pianului.

„Dar eu nu mi-o amintesc așa“, continuă Katie, punând degetul pe figura zâmbitoare a bunicii sale. Până să împlinească Katie doisprezece sau treisprezece ani, depresia, tulburarea obsesiv-compulsivă, boala Crohn și primele simptome ale Alzheimerului timpuriu începuseră deja să consume mintea și corpul tinerei femei pline de viață pe care o vedem în fotografii. „Odată instalat Alzheimerul, toate celelalte s-au amplificat“, îmi explică Katie. „Adunatul obsesiv de lucruri. Agorafobia ei — refuzul de a părăsi casa. Refuzul de a arunca orice. Nerespectarea indicațiilor medicilor. Când nu găsea ceva, suna imediat la poliție, convinsă că a fost jefuită. Poliția a început să o amendeze pentru alarmele false.“ Când avea câte un atac al bolii Crohn, Genna suna la ambulanță ca să o ducă la Urgențe pentru îngrijiri. „Echipele de pe ambulanță trebuiau să-și facă culoar în casă printre mormanele de ziare și cutii ca să poată intra cu targa. Nana țipa la ei, blestemându-i pentru că i-au intrat în casă.“

În ultima fotografie pe care mi-o arată pe iPhone-ul ei, Katie stă în fața casei bunicii sale cu niște saci cu gunoi în mâini. Doar că acum, vopseaua albă e scorojită și veranda e încovoiată de toate deșeurile adunate pe ea. Un fost balansoar răsturnat, scaune de grădină ruginite, biciclete și mobilă de aruncat, stau toate claie peste grămadă printre containere de gunoi din plastic acoperite cu prelate. Totul e acoperit de ace de pin și frunze ce par să se fi acumulat de-a lungul deceniilor peste gunoaie.

Katie și mama ei au încercat în mod constant să curețe mizeria, dar când mama sa încerca să arunce ceva, bunica îi stătea fizic în cale, uneori numind-o chiar „hoață!“, ca și cum ar fi vrut să fure ceva de la ea. În timp, spune Katie cu glasul plin de regret, a fost mai simplu să renunțe și să o lase pe bunica să trăiască în ceea ce începuse să aducă cu un „cuib de șobolani“. Oftează. „Mama se ducea mereu să o verifice și să o îngrijească, chiar și după ce Nana abia dacă o mai recunoștea. Am plătit oameni care să meargă în fiecare zi să o spele și să o hrănească. Dar de-a lungul anilor am observat cum boala bunicii a alimentat depresia mamei.“ Nu e surprinzător, spune Katie, „că mama a dezvoltat o boală autoimună în timp ce o îngrijea pe Nana“.

„Nana a murit în casa ei“, îmi mai spune, atingând fotografia cu vârful degetelor. „Mama nu a reușit să o convingă să se mute la un azil pentru bolnavii de Alzheimer de lângă casa noastră.“

*

Dar ce-ar fi fost dacă povestea lui Alice ar fi cunoscut un cu totul alt parcurs? Să ne imaginăm că într-o zi, când încă mai preda lecții de pian și zâmbea de pe verandă în rochia ei galbenă, ar fi mers la doctor. Iar doctorul — în scenariul nostru de medicină futuristă — ar fi fost capabil să-i facă un test rapid în urma căruia ar fi constatat că Alice prezintă semne timpurii și îngrijorătoare de pierdere de sinapse.

Și poate că testul de biomarkeri ar fi arătat că există pierderi semnificative de sinapse în regiuni asociate atât depresiei, cât și Alzheimerului. Și ce-ar fi fost dacă, în baza acestor descoperiri, Alice ar fi fost trimisă la un medic care ar fi tratat Alzheimerul cu terapie prin semnale luminoase intermitente de undă gamma și depresia prin stimulare magnetică transcraniană? (Împreună cu modificări de stil de viață în ceea ce privește dieta, mișcarea și somnul, desigur.)

Ar mai fi sfârșit Alice într-o casă ca un cuib de șobolani, refuzând să o părăsească, strigând la fiica și nepoata ei de parcă acestea ar fi fost tâlhari — ori poate că ucigașul tăcut care îi vâna creierul ar fi fost oprit la timp?

Un drum plin de speranță

E posibil să mai treacă o bună bucată de timp până ce vom avea la dispoziție astfel de intervenții împotriva Alzheimerului în cabinetul medicilor de familie, dar Li-Huei Tsai de la MIT nu stă cu mâinile în sân — ea caută să descopere dacă terapia prin semnale luminoase intermitente de undă gamma ar putea modifica traiectoria vieții pacienților săi chiar azi. Tsai colaborează deja cu alți oameni de știință pentru a crea o echipă de biocercetare numită Cognito Therapeutics, pentru a începe testele clinice pe oameni.

Pentru a afla mai multe, Tsai mă trimite să discut cu președintele Cognito, Zach Malchano, care-mi explică cum echipa lui adaptează „tehnologia de stimulare senzorială“ a lui Tsai la pacienți umani. „Munca făcută de laboratorul condus de Li-Huei Tsai e punctul de pornire pentru munca pe care o facem aici“, îmi spune acesta. Cognito folosește protocolul stabilit de Tsai — oscilații gamma de 40 de hertzi timp de o oră pe zi pentru șapte zile consecutive — pe un mic grup de subiecți care suferă de dificultăți cognitive medii. „Pentru început, încercăm să vedem dacă pacienții tolerează terapia gamma, iar în

pasul următor căutăm să vedem în ce măsură terapia gamma îi ajută să dobândească beneficii cognitive și existențiale măsurabile.“ E un studiu în orb, adică pacienții nu știu dacă ceea ce li se administrează este terapie autentică sau placebo. Cercetătorii vor monitoriza grupul căruia i se administrează terapie gamma și grupul de control vreme de 12 luni, după care vor compara rezultatele.

„Începem cu pacienți care prezintă simptome moderate“, explică Malchano, din a cărui echipă de consultanți face parte și Alvaro Pascual-Leone, expertul în stimulare cerebrală noninvazivă de la Beth Israel Deaconess Medical Center și Harvard Medical School. „Pacienții cu Alzheimer la care boala evoluează au destul de puține opțiuni în momentul ăsta, așa că ne-am bucura nespus dacă am reuși să le aducem fie și niște ameliorări modeste persoanelor aflate în stadiile incipiente ale bolii, îmbunătățiri ale vieții de care să continue să se bucure și care să influențeze progresia bolii în viitor.“ Dacă primele rezultatele ale studiilor întreprinse de Cognito vor fi promițătoare, vor concepe un proiect experimental mai amplu care să satisfacă criteriile FDA de evaluare a pacienților cu Alzheimer avansat și vor începe să trateze pacienți cu simptome pronunțate prin terapia gamma.

„Va trebui să ne temperăm entuziasmul în privința utilizării acestei metode și în alte boli neurodegenerative, psihiatrice sau de neurodezvoltare“, mărturisește Malchano. „Aplicațiile sunt nenumărate. Abia așteptăm să vedem unde putem ajunge. Dar avansăm cu multă precauție.“

În timpul acesta, Pascual-Leone începe un nou proces de testare clinică, introducând oscilațiile gamma la pacienți cu Alzheimer printr-o tehnică intitulată stimulare transcraniană cu curent alternativ, sau tACS[50], care, la fel ca SMT, este o metodă de stimulare cerebrală noninvazivă. Grupul de studiu al lui Pascual-Leone a demonstrat deja pe pacienți care nu suferă de Alzheimer că „putem modifica și intensifica în mod valid activitatea gamma în anumite regiuni ale creierului uman, cu rezultate evidente în ameliorarea memoriei comportamentale“[51]. În prezent, tratează pacienți cu Alzheimer pentru a observa dacă tACS modifică activitatea microglială (măsurată prin scanări PET), dacă reduce cantitatea de plăci amiloide și acumulări de proteină tau în creier și aduce beneficii cognitive pacienților.

*

Li-Huei Tsai folosește deja terapia cu unde gamma pe propriul creier.

În ultima zi a vizitei mele la Picower, Tsai ia micul aparat cu lumină LED intermitentă și-mi mărturisește că se tratează cu el „câte o oră pe zi, în birou. Mulți colegi de aici, de la MIT, fac coadă la ușa biroului meu pentru asta“. Zâmbește. „Spre asta ne îndreptăm în tratamentul Alzheimerului. Ăsta e viitorul.“

41 Antrenare gamma prin stimulare senzorială. (N.red.)

42 Plăcile sunt depozite de proteine numite beta amiloizi ce ajung să formeze plăci amiloide, care se depun în jurul celulelor nervoase moarte și perturbă funcționarea celulară. Nodurile sunt acumulări anormale dintr-o proteină numită tau ce se adună în neuroni. Proteinele tau se lipesc între ele și se răsucesc în noduri ce dăunează comunicării sinaptice dintre neuroni, rezultând în simptome ale bolii Alzheimer.

43 Acești șoareci tineri suferinzi de o variantă de Alzheimer au dezvoltat proteine amiloide, însă proteinele nu au apucat să se depună în plăci amiloide, așa cum se întâmplă în cazul șoarecilor mai vârstnici.

44 TREM2 e doar un exemplu din multele gene regulatorii specifice microgliei ce joacă un rol în determinarea comportamentului benefic sau vătămător al microgliei, precum și în determinarea apariției bolii Alzheimer. Și toate aceste gene sunt „exprimate“ în microglie.

45 Folosirea noilor tehnici Drop-seq și de secvențiere ARN pentru a obține profilul modificărilor de exprimare genetică în celule microgliale individuale este, spune Stevens, cea mai nouă și mai transformativă metodă de care dispun oamenii de știință în prezent — le permite să descrie pentru prima dată microgliile din creierul șoarecilor și persoanelor decedate în moduri despre care se speră că vor avea implicații profunde pentru înțelegerea și tratarea bolii.

46 În momentul acesta, o echipă de cercetare de la Yale a descoperit deja o cale de a cuantifica în mod brut densitatea sinaptică și pierderile sinaptice la oameni în timpul vieții, prin injectarea unor radio-indicatori ce stimulează aprinderea unor proteine cerebrale specifice, urmată de obținerea imaginii creierului prin scanări PET.[11] Această tehnologie nu deține precizia fină pe care Stevens crede că o vom accesa cândva prin utilizarea biomarkerilor microgliali moleculari, dar e totuși un pas în această direcție.

47 Există câțiva factori care fac tratamentul Alzheimerului mai problematic decât tratamentul cancerului. În tratamentul cancerului,

medicii pot folosi abordări chirurgicale, pentru a îndepărta tumorile și țesuturile adiacente, dar și pentru a aplica imunoterapie pe zonele canceroase. În schimb, nu e posibil să îndepărtăm plăcile și nodurile implicate în Alzheimer, fiind mult mai dificil să aplicăm metode biologice în creier, din pricina barierei hematoencefalice, decât să introducem medicamente anticancer în sânge. Asta înseamnă că descoperirile lui Tsai și ale altora privind potențiale metode de intervenție noninvazivă sunt cu atât mai importante și mai entuziasmante.

48 Despre munca cercetătorilor de stabilire a unor metode de identificare a modificării activității microgliei prin mostre de sânge vom afla mai multe în capitolul 13, „În căutarea unui extinctor pentru creier“.

49 La fel ca în orice evaluare de tip screening, trebuie să fim precauți, pentru că intervenția medicamentoasă poate să aibă și efecte secundare dăunătoare. În acest scenariu ipotetic din viitor, testările vor trebui repetate într-o perioadă semnificativă de timp, iar intervențiile preventive ar trebui să înceapă cu abordări lipsite de efecte secundare.

50 Abreviere de la transcranial alternating current stimulations. (N.red.)

51 Această cercetare e condusă de Emiliano Santarnecchi, doctor în medicină, profesor asistent de neurologie la Harvard Medical School și cercetător clinician la Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation, fiind finanțată de către Defense Advanced Research Projects Agency, sau DARPA.

Capitolul 11

Căutarea disperată de sinapse sănătoase

Heather Somers nu doarme bine. „Încerc să rezist nevoii de a trage câte un pui de somn aproape în fiecare după-amiază“, îmi spune, punându-mă la curent cu ultimele luni tumultoase din casa familiei Somers. „Sunt atât de obosită. Mi-e greu să predau. Nu mă mai simt motivată să mă îngrop în activitatea care ani la rând mi-a adus atât de multă energie. Nici măcar energie să gătesc pentru familia mea nu mai am.“ Face o pauză. „Sunt tristă mereu. Iar eu nu sunt o persoană tristă.“

Recent, Heather, care a trecut pe jumătate de normă la școală ca să aibă mai multă flexibilitate, a mers să-și viziteze fiica la facultate. „Nu se descurcă atât de bine pe cât speram noi“, îmi spune. „Merge la consiliere, își ia medicamentele — însă atacurile de panică și anxietatea nu s-au ameliorat deloc. E foarte aproape de prăpastie.“ Pe drumul înapoi spre casă, Heather era atât de absorbită de gândurile față de Jane, că „la jumătatea drumului, când ar fi trebuit să schimb trenul, am ajuns pe peronul greșit. Până am găsit peronul corect, deja pierdusem trenul, iar următorul era abia peste două ore. M-am așezat pe o bancă rece din metal de pe peron. Mă simțeam epuizată. Parcă toată ființa îmi era absorbită într-un vortex de griji maternale, suferință și tristețe. Oamenii treceau pe lângă mine și eu plângeam în hohote“.

Ceva mai târziu, Heather încă își ștergea lacrimile de la ochi când a fost abordată de o femeie cu un bebeluș. Femeia a întrebat-o dacă acela era peronul pentru trenul de New York; indicatoarele o amețiseră puțin și pierduse deja o legătură. După ce Heather a asigurat-o că se afla pe peronul corect, spunându-i că și ea pierduse un tren, mama cu copilul s-a așezat pe o bancă de lângă ea și a început să-i citească pruncului cu voce tare dintr-o carte.

Heather și-a revenit din starea ei, realizând brusc cât de instabilă era. „Mă complăceam în milă față de mine, pe punctul unei căderi nervoase, iar lângă mine se afla o mamă cu un copil mic, care încerca să facă ce putea mai bine. În clipa aceea am înțeles că îmi era mai greu decât eram dispusă să recunosc.“

Stau cu Heather în fața unor cești cu ceai de mușețel, într-o cafenea de

lângă campusul în care locuiește Jane. Heather, care a crescut în Maryland, stă la părinții ei, care trăiesc în Baltimore. Și-a propus să vină aici pentru câteva zile în fiecare săptămână, nu doar pentru a o susține pe Jane, ci și pentru a-i ajuta pe părinții săi să trieze lucrurile din casă și să facă curățenie generală înainte de a se muta la un cămin de bătrâni.

Și-a făcut provizii de pâine fără gluten din semințe, supe și alte alimente sănătoase, pentru mini-frigiderul lui Jane, dar și pentru șederea sa în casa părinților. „Încerc să nu fac prea multe în locul lui Jane, dar terapeutul și psihiatrul ei mi-au spus că va avea nevoie de susținere dacă vrea să meargă la facultate atât de departe de casă“, îmi spune. Când vorbește, lumina strălucitoare care intră pe fereastra cafenelei îi cade pe jumătate din față, scoțându-i în evidență ridurile de îngrijorare de la colțurile ochilor închiși la culoare și foarte serioși.

Așa arată lupta unei familii în care un membru tânăr suferă de tulburări psihice. Mai întâi e stigmatul inițial cu care adolescenții se confruntă când trebuie să accepte că au probleme și să ceară ajutor odată confruntați cu pânza neagră a depresiei sau a tulburării de anxietate. Apoi e stigmatul familiei care, într-o societate care celebrează reușitele copiilor, intrările la facultate și trofeele, trebuie să recunoască că copilul lor nu va face nimic din toate acestea, întrucât abia dacă se poate da jos din pat. Peste toate acestea se adaugă încă o povară, cea a mamelor ca Heather, pentru că o viziune culturală peiorativă spune că, atunci când un copil are probleme, mama poartă cel puțin o parte din vină: probabil că e un părinte obsedat de performanță, ori o mamă prea dură, prea intruzivă, prea codependentă, solicitantă, invalidantă sau orice combinație toxică din toate acestea. Un părinte precum Heather trebuie să facă față acestor stigmate, în timp ce caută soluții de gestionare a anxietății legate de copii și metode de intervenție prin care să nu facă nici prea mult pentru ei, dar nici prea puțin. „E ca și cum ai încerca să înveți să dansezi pe un ac de gămălie, când tu simți mereu că pici în abis“, mai spune Heather.

Văd azi pe figura ei ostenită, scăldată în lumina soarelui, întreaga povară a situației în care se află. Cele spuse și cele nespuse. Și cum toate aceste straturi inutile de rușine culturală trezesc în ea o îndoială de sine toxică, într-un moment în care o mamă trebuie să fie stăpână pe ea, lucidă și cât mai încrezătoare pentru a-și ajuta copilul să evolueze. Nu e deloc de mirare că a avut căderea de pe peronul gării.

„E un joc de anduranță“, îmi spune. „Sunt prinsă între dorința de a renunța la tot pentru fiica mea, pentru soțul și părinții mei, și

sentimentul de furie când simt că toată energia mea este extrasă încontinuu din mine.“ Oftează. „Mi-am dat seama că trebuie să găsesc ajutor și pentru mine.“ Face o pauză. „Cred că-mi trebuie un doctor de sinapse!“

Așa a ajuns să fie dispusă să încerce ceea ce pentru ea e o metodă absolut inedită. Va încerca un tratament care, la fel ca SMT, devine treptat mai bine înțeles și apreciat, grație noii perspective asupra creierului, microgliei și sănătății sinaptice.

Și-a făcut programare pentru o consultație evaluativă cu un psiholog specialist în neurofeedback, Mark Trullinger, care folosește neurofeedbackul qEEG în tratament și care este coautorul unor studii legate de beneficiile neurofeedbackului qEEG, alături de cercetători cognitiviști de la Johns Hopkins și Facultatea de Medicină a Universității din Maryland. „Are logică, pentru mine, din perspectiva programului meu, să urmez un tratament aici, de vreme ce în următoarele luni mă voi afla aici în mod regulat“, îmi spune.

Deși neurofeedbackul e cunoscut ca metodă încă dinainte de stimularea magnetică transcraniană, abia de curând a devenit ceva mai bine acceptat ca metodă de neuroterapie de către comunitatea medicală. Și studiile legate de acest subiect sunt relativ noi — e un domeniu aflat la adolescență sau la debutul primei tinereți.

Asta se datorează faptului că, la fel ca în cazul SMT, vreme de ani, nimeni nu înțeles pe deplin care sunt toate mecanismele prin care neurofeedbackul poate modifica creierul, fiind din acest motiv de multe ori considerat o abordare terapeutică suspectă. Însă noua noastră perspectivă asupra modului în care microglia generează ranfortul circuitelor activității cerebrale și revelația științifică asupra posibilităților restartării acesteia, schimbă viziunea asupra metodelor de modificare cerebrală. Într-adevăr, în ultimii câțiva ani, pe măsură ce am ajuns să înțelegem creierul ca pe un organ imun — în care celulele microgliale imunitare supraveghează sănătatea sinapselor — neurofeedbackul (care ajută la repornirea sinapselor prea puțin active) a căpătat tot mai mult interes științific.

Cercetătorii de la Johns Hopkins au arătat că subiecții care au beneficiat de antrenament pe bază de neurofeedback, combinat cu tehnici de mindfulness, au prezentat creșteri ale volumului hipocampului.[1] Alte studii, utilizând scanări de imagistică prin rezonanță magnetică funcțională (IRMf), au descoperit că persoanele care urmează tratament cu neurofeedback prezintă o creștere a volumului materiei albe și cenușii din creier în regiuni asociate cu

atenția.[2] Studii similare au arătat creșteri ale substanței cenușii corticale la pacienți cu sindrom postcontuzional care au beneficiat de terapie cu neurofeedback.[3]

Știm că asta se poate întâmpla doar dacă microgliile își încetează activitatea și permit neurocircuitelor să-și reia activitatea și să se aprindă corespunzător din nou.

Mai multe studii recente au înregistrat ameliorări nu doar în ceea ce privește volumul materiei cerebrale, ci și în privința simptomelor. Așa cum spuneam în Capitolul 8, în cadrul unui experiment din 2018 de tipul orb randomizat controlat pe pacienți care urmau tratament cu neurofeedback pentru depresie, pacienții au înregistrat o diminuare cu 43% a simptomelor depresive, iar aproape 40% dintre ei au intrat în remisiune[52].[4] În cadrul unui studiu-pilot mai mic, aproape jumătate dintre pacienții cu tulburare depresivă majoră care au fost tratați cu neurofeedback au înregistrat remisiune.[5] (Rezultatele acestor studii pe depresie sunt similare cu procentele pacienților care beneficiază de pe urma administrării de antidepresive multiple.) Într-o cercetare randomizată controlată din 2016, aproape trei sferturi dintre pacienții cu tulburare de stres posttraumatic (PTSD) nu au mai întrunit criteriile de diagnostic PTSD după douăzeci și patru de ședințe de neurofeedback.[6] Cercetări similare au demonstrat ameliorări statistic semnificative ale simptomelor tulburării de anxietate generalizate la pacienți după un program de tratament cu neurofeedback, în comparație cu pacienții care nu au primit tratament[53].[7]

Cu toate acestea, studiile clinice randomizate asupra eficacității neurofeedbackului trebuie repetate și reproduse pe cohorte mai ample, din moment ce majoritatea au fost desfășurate pe grupuri mici de pacienți. Din acest motiv, neurofeedbackul este încă considerat benefic ca metodă de terapie secundară, utilă în combinație cu logoterapia, terapia cognitiv-comportamentală, antrenamentul mindfulness și alte tipuri de intervenții.

Chiar și așa, aceste descoperiri recente oferă speranță pacienților precum Heather. În plus, neurofeedbackul este adesea mai accesibil pentru pacienți decât SMT, de vreme ce mulți practicieni acceptă decontările prin asigurare și multe companii de asigurare acoperă majoritatea costurilor. Și cum familii precum cea a lui Heather suportă deja povara unor facturi medicale consistente, pe lângă costurile ținerii a doi copii în facultate, rambursările prin asigurare pot oferi un ajutor financiar esențial.

Accesibilitatea financiară e importantă și la nivel psihologic,

mărturisește Heather. „Îmi este destul de greu să cheltui bani pentru mine, când avem atâtea facturi pentru Jane și Dave. Nu vreau ca lucrurile care le fac pentru mine să limiteze ceea ce putem face pentru ei. Dar, în cele din urmă, trebuie să mă ajut și pe mine dacă vreau să fiu în stare să-i ofer lui Jane susținerea de care are nevoie. Acum înțeleg asta."

Îi propun să ne vedem a doua zi la cabinetul practicianului pentru evaluarea ei.

Citirea undelor cerebrale ale lui Heather

Sunt cu Heather în camera de așteptare cu pereți albi, foarte puțin decorați, a cabinetului doctorului Mark Trullinger, din Lutherville, Maryland. Trullinger, care are un doctorat în psihologie cu o teză despre intervențiile cu dispozitive de neurofeedback în probleme de sănătate cognitivă și mentală, și-a fondat clinica, NeuroThrive, împreună cu partenera și soția sa, Deepti Pradhan, de asemenea deținătoarea unui doctorat, pentru a trata pacienți care au suferit contuzii sau care au probleme cognitive și de atenție ori tulburări psihiatrice. Pe măsuța de cafea din lemn din camera de așteptare stau împrăștiate tot felul de reviste — Neurology Now, Harper's Bazaar, American Psychologist, Baltimore's Child și ediții în format mare ale Crosswords. Trullinger primește pacienți din toate grupele de vârstă și păturile sociale.

Heather semnează la recepție. După ce lasă jos pixul, își scutură de câteva ori mâna dreaptă. „Nu știu dacă sunt doar obosită sau mă necăjește artrita reumatoidă, ori ambele, dar mă dor mâinile și le simt umflate", îmi spune în timp ce-și masează degetele. „Le simt așa de luni de zile."

După câteva minute, Heather este invitată să ia loc în camera de consultații. Trullinger, cu o figură rotundă și adolescentină, un păr blond voluminos și ochelari cu ramă metalică subțire, se așază în fața ei. Îi cere să-i povestească despre cele mai presante îngrijorări și simptome ale sale, iar Heather îi explică care sunt cele mai importante probleme în casa ei, în care factorii de stres nu dispar niciodată, precum și detalii din istoricul său medical. Încheie zicându-i că „toate gândurile mele legate de viață îmi afectează calitatea vieții. Am folosit toate metodele de adaptare pe care m-am străduit atât de tare să le

dobândesc și acestea mă ajută, dar apoi vin peste mine emoțiile ca dintr-o gaură neagră pe care încerc să o acopăr. Și mă copleșesc. Am început să cred că sufăr de stres post-traumatic cu care m-am ales după ce mi-am ajutat membrii familiei să-și depășească propriile probleme“.

Trullinger dă din cap în timp ce ea vorbește, întrerupând-o ocazional pentru a lămuri câte un detaliu și luând din când în când notițe clinice. Îi explică că, pentru a derula o topografiere cerebrală funcțională, va trebui să-i pună senzori — electrozi — pe scalp, care vor transmite date computerelor și monitoarelor de pe biroul ajustabil la care stă.

La fel cum a procedat dr. Hasan Asif când a evaluat-o pe Katie Harrison, Trullinger îi pune lui Heather o bonetă galbenă strânsă pe cap, atașează 19 electrozi, verifică conexiunile și începe o scanare qEEG a undelor cerebrale, în timp ce-i cere să urmărească anumite semnale.

Pentru a urmări și înregistra tiparele undelor cerebrale, Trullinger folosește și un program sLORETA, sau tomografie electromagnetică de rezoluție joasă standardizată, care produce o „hartă cerebrală“ 3D — o scanare cerebrală dinamică ce poate fi comparată cu harta unui creier sănătos.

Această scanare dinamică arată unde diferă tiparele undelor activității electrice în arii specifice în comparație cu cele ale indivizilor sănătoși. Aceste deviații au fost corelate, prin studii care folosesc imaginile IRMf, cu simptome psihiatrice și cognitive, la fel cum perturbările activității undelor gamma din hipocamp au fost corelate cu probleme de memorie în Alzheimer. De exemplu, pacienți cu depresie, dificultăți de reglare și procesare a emoțiilor și motivație redusă, prezintă activitate anormală a undelor alpha în regiunea prefrontală stângă a creierului, precum și o lipsă de conectivitate neuronală în partea stângă a amigdalei și în regiunile cortexului prefrontal.[11] Pacienți cu tulburare de anxietate generalizată, precum Heather, prezintă anomalii ale undelor alpha și theta în regiunea occipitală a creierului, și așa mai departe.[12]

Tratamentul cu neurofeedback qEEG e foarte diferit de tratamentul SMT. Pentru a contribui la modificarea activității undelor cerebrale, practicienii neurofeedbackului qEEG folosesc diferite metode de training cerebral pentru a antrena și recompensa creierul când acesta prezintă activitate cerebrală sănătoasă. Unii practicieni recompensează pacientul folosind imagini mai plăcute, pe măsură ce

creierul produce modificări de undă pozitive; alții stimulează creierul să producă modificări sănătoase recompensându-l cu sunete plăcute.

În SMT, pe de altă parte, practicianul livrează impulsuri magnetice prin craniu, în creier, pentru a îmbunătăți activitatea cerebrală — și microglială. De multe ori, cele două metode sunt folosite în paralel.

Trullinger continuă să adune date despre undele cerebrale ale lui Heather și despre activitatea neuronală din diferite arii ale creierului — evaluându-i undele cerebrale când are ochii închiși și când îi are deschiși — timp de aproape o oră. După ce o decuplează de la aparatură, îi cere ca în seara aceleiași zile să aloce niște timp pentru completarea unor chestionare online extinse, ce îi vor furniza mai multe informații despre felul în care se descurcă în viața de zi cu zi în termeni de stare mentală, funcționare cognitivă și dispoziție. La următoarea întâlnire, el va avea toate informațiile la un loc — conversația detaliată de azi, scanările cerebrale și informațiile furnizate prin intermediul chestionarelor — pentru a putea crea un plan cuprinzător de tratament.

Mai târziu în cursul săptămânii, Trullinger îi explică lui Heather că scanările qEEG arată activitate susținută în lobii parietali, prezentând un exces de unde alpha, care „pot fi asociate cu o stare de ruminație cronică, precum și cu dificultăți în perceperea și interpretarea corectă a evenimentelor din jurul nostru“. De aici și dificultatea de a răspunde la stres. Harta creierului lui Heather mai arată și niște tipare de undă specifice ce emană probabil din amigdală, ceea ce sugerează că Heather funcționează adesea pe „modul luptă-sau-fugi“.

Dar Trullinger subliniază că nimic din toate acestea nu vrea să spună că stresul cu care se confruntă Heather nu ar fi 100% real. „Exprimi îngrijorări normale față de situația în care te afli, care chiar e stresantă“, îi spune. Doar că starea actuală a circuitelor cerebrale și a tiparelor undelor cerebrale indică faptul că nivelul agitației și ruminației în jurul acestor îngrijorări e mai mare decât ar fi sănătos în viața de zi cu zi. Aceste tipare ale undelor cerebrale, îi spune, „ne pot conduce la o interpretare greșită a funcțiilor corporale și la o intensificare a conștientizării durerii“. Asta ar putea juca un rol, adaugă el, în exacerbarea durerilor debilitante de stomac și a durerilor articulare pe care le acuză Heather. Din nou, asta nu înseamnă că durerea și experimentarea durerii nu sunt reale. Artrita reumatoidă e o tulburare foarte dureroasă. Dar e posibil ca percepția durerii să fie amplificată.

În sensul acesta, spune Trullinger, starea de ruminație și agitație este o

„problemă generalizată care afectează nu doar dispoziția, ci și experiența durerii și simptomele tulburărilor fizice de natură autoimună“.

Trullinger mai spune și că undele delta din creierul lui Heather sunt foarte lente. De asemenea, a identificat o absență a undelor theta în „structura profundă a creierului“. Asta îi spune că activitatea din hipocamp este mai calmă decât ar trebui să fie[54].

Când undele theta sunt atât de lente, spune Trullinger, „există o probabilitate mai mare a apariției dificultăților de procesare și memorie“. Această descoperire îl surprinde, întrucât deși Heather a menționat dificultățile sale de concentrare cauzate de anxietate, nu a spus nimic despre eventuale probleme de procesare cognitivă în timpul anamnezei de la prima consultație. Însă scanarea cerebrală îi arată limpede lui Trullinger că „avem de-a face cu probleme de procesare cognitivă, atenție și memorie de lucru, deloc neglijabile“.

„Ideal, vom observa modificări în acest sens“, îi spune. Oricum, continuă el încercând să o liniștească, va putea folosi neurofeedbackul „pentru a te ajuta să procesezi la o viteză ce-ți va permite să intri și să ieși din memoria de lucru cu o mai mare putere de concentrare, sporind și capacitatea metacognitivă, așa încât să-ți poți schimba mai rapid filtrele, pentru a percepe și interpreta lumea cu mai puțină intensitate“. Îi explică că „ajutând creierul să-și schimbe modul de procesare și răspuns te va ajuta să-ți abordezi problemele și factorii de stres diferit“. Cu alte cuvinte, chiar dacă viața nu va fi mai ușoară, o va simți ca fiind mai ușoară. El crede, de asemenea, că ea va avea parte și de o oarecare reducere a durerii.

Heather își trece cu mâna prin părul scurt și negru. „Puteți face toate acestea?“, întreabă. „Am făcut atât de multă terapie, yoga, mindfulness, dar creierul meu e încă atât de praf…“

„Noi nu înlocuim terapia și practicile minte-corp cu neurofeedback“, îi răspunde Trullinger. „Prin calmarea undelor alpha și amplificarea undelor theta, sperăm să reducem ruminația și să sporim atenția, abilitățile de procesare și memoria de lucru. Asta va pregăti creierul pentru abordări mai eficiente, cum ar fi logoterapia și practicile de mindfulness, așa încât să poți beneficia din plin de acestea.“ E de părere că pacienții care beneficiază cel mai mult de pe urma terapiei cognitiv-comportamentale (CBT), a terapiei dialectic-comportamentale (DBT) și a logoterapiei, „sunt cei care le fac în combinație cu neurofeedbackul“.

Trullinger zâmbește scurt. „Creierul chiar preferă să se autoorganizeze mai bine și să funcționeze optim. Noi trebuie doar să-l ajutăm puțin pentru a intra pe făgașul potențialului său pe termen lung.“

Consideră că, în cazul lui Heather, ar fi nevoie de 24 până la 36 de ședințe.

Heather e interesată.

Accesarea conexiunilor microgliale

Așadar, cum ajută mai precis neurofeedbackul la calmarea microgliei hiperactive și cum pot beneficia pacienții suferinzi de această tehnică? Pentru a obține un răspuns, apelez la unul dintre cercetătorii și experții proeminenți ai neurofeedbackului și trainingului qEEG, Jay Gunkelman. Gunkelman, fost președinte al Societății Internaționale pentru Neurofeedback și Cercetare, a fost primul tehnician EEG certificat în analiza cantitativă a EEG, în 1996, el evaluând până în prezent mai mult de jumătate de milion de hărți cerebrale. Îl sun la reședința lui din California, iar el îmi explică la telefon relația dintre neurofeedback și microglii. În viziunea lui, lucrurile stau în felul următor: toate undele cerebrale — beta, theta, gamma și alpha — sunt reglate prin puls lent și frecvență joasă, produse și emise constant de câmpul electromagnetic fundamental din creier, cunoscut drept curent continuu sau CC.

În afara corpului, câmpurile CC sunt create când freci două obiecte în așa fel încât electronii să se acumuleze pe una dintre suprafețe. În viața de zi cu zi, vedem asta când frecăm două pături pe întuneric și deodată apar mici scântei, ori când freci un balon de părul din cap, iar când te oprești, părul rămâne ridicat. Numim asta electricitate statică. Câmpurile de curent continuu există și în atmosfera din jurul nostru, în timpul furtunilor cu fulgere, de pildă.

În creier, spune Gunkelman, activitatea câmpului CC este reglată de activitatea celulelor gliale.

Câmpul CC exprimă în linii mari starea de sănătate a creierului. Undele cerebrale individuale nu pot funcționa ideal atunci când curentul continuu — frecvența electrică fundamentală cu pulsație lentă care reglează creierul — nu funcționează corespunzător. Iar curentul continuu nu poate fi în formă optimă dacă microgliile nu se comportă într-o manieră echilibrată și temperată.

Când microgliile sunt hiperactive, așa cum am văzut deja, acestea creează perturbări în sinapse și pierderi de neurocircuite. Pierderea de circuite poate fi măsurată prin tiparele undelor cerebrale generate de câmpul CC fundamental. „Folosind o sarcină noninvazivă precum neurofeedbackul, care ajută la reglarea câmpului CC, putem influența hiperactivitatea microglială“, explică Gunkelman.[13] Iar asta poate ajuta la îmbunătățirea dispoziției și cogniției pacienților.

Pe lângă alte efecte secundare fericite, un beneficiu al neurofeedbackului, în special la pacienți precum Heather, este o scădere a sensibilității la durere.

Microgliile și bucla de feedback durere-percepție

Durerea este o experiență neuronal-microglial-emoțională complexă. Când o arie este inflamată — când e roșie, fierbinte, dureroasă și umflată — cum ar fi, în cazul lui Heather, în artrita reumatoidă, semnalele de durere pot juca rol protectiv, prevenindu-ne să nu folosim în exces articulațiile sau mușchii afectați. Dar când durerea persistă în timp, cum ar fi în rănile fizice, suprauzare și în anumite tulburări de natură autoimună, aceasta poate ajunge să restructureze trasee neuronale în maniere ce vor agrava senzațiile dureroase. Din nou, asta se întâmplă din pricina microgliilor.

În 2015, cercetătorii de la Universitatea din Irvine, California și din Canada, au demonstrat că vătămările nervilor și senzațiile dureroase cronice pot activa receptori ai microgliei, care la rândul lor vor secreta substanțe neuroactive ce blochează semnalele „de recompensă“ normale, care spun corpului că este sănătos și funcțional, alimentând totodată traseele neuronale ale durerii.[14] Asta va duce la crearea de noi trasee neuronale ce vor genera și mai multe semnale de durere, modificând treptat sistemul nervos în sensul unei sensibilități sporite la viitoare experiențe dureroase. Mai multă durere în corp înseamnă mai multe trasee ale durerii în creier, într-un efect de „aprindere“ ce va menține și agrava senzațiile dureroase.

Tot în 2015, cercetătorii de la Massachusetts General Hospital din cadrul Harvard Medical School au comparat scanările PET ale creierului unor persoane cu dureri de spate cronice cu cele ale unor voluntari sănătoși, căutând semne ale activității microgliale.[15] Pacienții cu dureri cronice au prezentat nivele mult mai mari ale

proteinelor asociate cu starea de activare microglială. Mai mult, cercetătorii au putut spune doar după o simplă privire pe scanările individuale dacă persoana respectivă făcea parte din grupul pacienților cu dureri sau din grupul de control.

Specialiștii în neuroștiințe au descoperit, de asemenea, că atunci când microglia „accelerată" aprinde traseele durerii în creier, acest fapt restricționează eliberarea dopaminei, un neurotransmițător care contribuie la controlarea centrelor recompensei și plăcerii din creier.[16] Acești neurotransmițători ajută la reglarea durerii, dar și a dispoziției psihice. Pe măsură ce microgliile se adună și destructurează capacitățile creierului de moderare a durerii, ia naștere o cascadă de evenimente ce modifică centrul recompensei din creier, făcând ca durerea să fie percepută tot mai intens. Faptul că microgliile contribuie activ la stabilirea și menținerea durerii persistente prin acumulare cantitativă și producerea inflamației în centrele cerebrale ce moderează durerea, plăcerea și dispoziția, oferă o explicație a realității multor pacienți care, la fel ca Heather, suferă tulburări dureroase cronice, având de suportat și niveluri mult mai accentuate ale depresiei și anxietății — și viceversa. (Tot asta ar putea explica și de ce persoanele care suferă pe termen lung de sindroame dureroase cronice prezintă și rate atât de ridicate ale suicidului.)[55]

În 2015, cercetătorii japonezi au descoperit că la pacienți cu tulburări reumatologice autoimune, precum Heather (și Genna, mama lui Katie), inflamația sistemică generată de o problemă a oaselor transmite semnale microgliei din creier. Acest fapt declanșează neuroinflamația, care la rândul ei contribuie la creșterea riscului pacienților respectivi de a dezvolta Alzheimer mai târziu în decursul vieții (cum a fost cazul bunicului lui Heather și al lui Alice, bunica lui Katie).[17] Odată ce inflamația oaselor provoacă inflamația cerebrală, microglia supra-activată va trimite semnale chimice inflamatorii ce vor intensifica senzațiile de durere fizică în corp ale pacienților.[18]

*

Date fiind toate acestea, sunt curioasă dacă neurofeedbackul poate juca rolul unui agent de transformare într-un caz precum cel al lui Heather, a cărei viață de zi cu zi este — și va continua să fie — plină de factori de stres accentuat, ținând cont de faptul că trebuie să aibă grijă de mai multe persoane și de propriile probleme de sănătate în timp ce pendulează între două orașe. În definitiv, așa cum a spus Trullinger, stresul lui Heather este absolut normal în situația cu care

se confruntă. Ar putea neurofeedbackul să ajute la generarea unor schimbări în creier ce vor rezista pentru multă vreme, chiar dacă factorii de stres vor continua să-și ia partea din sănătatea ei fizică, mentală și spirituală?

Pentru a afla, îi telefonez unui alt expert în neurofeedback, Sebern Fisher, M.A., fondatoare a Optimal Brain Institute din Northampton, Massachusetts și autoare a uneia dintre bibliile domeniului, Neurofeedback in the Treatment of Developmental Trauma: Calming the Fear-Driven Brain. Fisher îmi rezumă la telefon punctele forte ale neurofeedbackului în crearea unor modificări cerebrale de durată în felul următor: „Amigdala, dedicată supraviețuirii noastre, nu e nemaipomenit de inteligentă. Ea doar reacționează la stimulii pe care îi consideră periculoși. Și poate fi destul de dificil să o actualizăm“, în special în cazul persoanelor care au avut parte de foarte mult stres și traumă. La acești pacienți, amigdala e de multe ori într-o stare constantă de evaluare a amenințării, căutând mereu următorul pericol, și următorul, și următorul. „Există, de asemenea, o legătură extrem de puternică între amigdală și o zonă din creier numită substanță cenușie periapeductală, sau SPC“, îmi explică ea. SPC se află foarte aproape de trunchiul cerebral, iar la pacienții care au trecut prin stres cronic, „această zonă continuă să stimuleze iar și iar amigdala. Sistemul nervos nu se poate liniști, ceea ce ajunge să modifice comportamentul microgliei, care la rândul său modifică sistemul imunitar al creierului“.

La pacienții care au suferit traume de timpuriu în cursul vieții, ori experiențe adverse în copilărie, traseele dintre centrele majore ale creierului care ar trebui să comunice par să funcționeze anormal. Nu sunt foarte stabile, iar asta creează dificultăți în comunicare între zone cruciale din creier.

Neurofeedbackul, susține Fisher, ajută „amigdala să înțeleagă că nu există pericole, astfel încât creierul să învețe să se calmeze din nou“. Iar la pacienții care au crescut în condiții de adversitate și traumă, va ajuta traseele dintre centrele majore ale creierului să funcționeze din nou eficient.

Mai mult, adaugă Fisher, în colaborările sale recente cu unii dintre cei mai apreciați specialiști în meditație din lume, au ajuns la concluzia că neurofeedbackul poate reprezenta, așa cum spun aceștia, „o nouă poartă către Dharma“.

După cum spune Fisher, pe măsură ce medicina oficială începe tot mai mult să înțeleagă că un creier sănătos „ține mai mult de starea

circuitelor sale decât de chimie“, neurofeedbackul devine tot mai acceptat. „Modificarea felului în care se aprind circuitele — adică a comportamentului perturbat al acestora — e ceea ce reușește să facă neurofeedbackul“, mai adaugă ea. „Creierul urmărește propria funcționare optimă. Trebuie să o facă. Simptomele minții și corpului sunt indicii ale unor erori de funcționare.[20] Neurofeedbackul nu este un miracol — e doar o metodă mai eficientă decât toate cele despre care știu eu.“

*

Îi împărtășesc toate acestea lui Heather, care-mi mărturisește că nu înțelege pe deplin știința din spatele neurofeedbackului, dar e de părere că merită să încerce 24 până la 36 de ședințe cu Mark Trullinger, așa cum i-a sugerat acesta, pentru a vedea dacă au efect.

„Încă nu știm de ce sau cum funcționează anumite medicamente, ori de ce în anumite cazuri aceleași medicamente au efecte secundare teribile“, meditează ea. „Așa că nu mă deranjează că nu înțeleg întru totul mecanismul din spatele acestei metode. Măcar aici efectele secundare sunt zero. Sunt dispusă să încerc!“

52 Cercetătorii au folosit un tip de neurofeedback cunoscut ca neurofeedback imagistic de rezonanță magnetică funcțională în timp real, sau rtfMRI-NF, care folosește imagistica IRMf pentru a captura și reflecta ce se petrece în creierul pacienților în timpul tratamentului, astfel încât atât pacientul, cât și practicianul să poată folosi informațiile pentru a modela activitatea undelor cerebrale în direcția unei norme sănătoase.

53 Alte cercetări au demonstrat că, la un număr semnificativ de pacienți, neurofeedbackul a îmbunătățit procesarea cognitivă, dispoziția și a ameliorat simptomele anxietății la pacienții cu tulburare obsesiv-compulsivă rezistentă la tratament; a contribuit la diminuarea anxietății la pacienții cu boli cronice; a ameliorat epuizarea și cogniția la pacienții cu cancer și a îmbunătățit indicii cognitivi la pacienții care au suferit traumatisme craniene.[8] Testările randomizate controlate au demonstrat că neurofeedbackul a ajutat la ameliorarea simptomelor consumului restrictiv, dar și al consumului compulsiv de alimente la pacienți cu tulburări alimentare și că efectele pozitive au rezistat trei luni după încheierea tratamentului.[9] Mai multe teste randomizate controlate au demonstrat ameliorări ale simptomelor ADHD la elevi.[10]

54 Aceste informații sunt bazate pe un algoritm, sau hartă cerebrală, creat prin programul de qEEG sLORETA, mai degrabă decât prin măsurarea undelor cerebrale de suprafață.

55 Alte date de cercetare interesante explică cum sunt interconectate durerea și dispoziția emoțională.[19] Într-un studiu, cercetătorii au administrat acetaminofen (ingredientul activ din Tylenol, utilizat cel mai adesea pentru ameliorarea durerilor fizice, cum ar fi durerile de dinți, de cap sau crampele menstruale) unei părți compuse din jumătate dintre subiecții implicați în studiu, în timp ce celeilalte jumătăți i-a fost administrat un tratament placebo. Participanții la studiu au luat pastilele timp de trei săptămâni, fără a ști dacă iau medicamentul sau varianta placebo. Apoi cercetătorii i-au implicat pe subiecți într-un joc de aruncare a mingii virtual, cerându-le totodată să completeze un chestionar care le măsura gradul de durere emoțională, prin afirmații de tipul „Astăzi, tachinările m-au făcut să mă simt rănit/ă“. Cei care au luat acetaminofen au resimțit mai puțină durere emoțională când au fost lăsați pe dinafară la joc sau când au fost tachinați. Tratarea durerii cu acetaminofen a redus nu doar durerea, ci și sentimentul de respingere când erau lăsați pe dinafară la joc. (Asta nu vrea să-i încurajeze pe pacienți să consume acetaminofen în mod iresponsabil, chiar deloc. Acetaminofenul este asociat cu probleme gastro-intestinale, iar în doze mari chiar cu crize hepatice. În plus, potrivit altor studii, consumul de acetaminofen reduce empatia, ceea ce, în general, nu e o veste bună.) Ideea aici este următoarea: suntem încă departe de a înțelege modul în care sunt interconectate în creier traseele durerii și traseele emoționale.

Capitolul 12

Restartarea îngrijitorului familiei

Cum se face că o balerină poate executa piruete multiple fără a ameți și a pica pe jos? [1] Cum e posibil ca un pianist să cânte la perfecție bucăți de Bach și Beethoven chiar și cu ochii închiși? Nici balerina, nici pianistul, nu s-au născut cu aceste abilități. Neurocircuitele din creierele lor s-au modificat treptat pentru a le permite să facă ceea ce altădată nu puteau să facă. Creierele lor au fost antrenate să lucreze foarte diferit.

Neurofeedbackul reantrenează, autoorganizează și actualizează creierul în moduri noi.

Prima ședință de tratament a lui Heather

Instrucțiunile lui Mark Trullinger pentru Heather înainte de prima ședință de tratament sunt foarte simple. „De fiecare dată când auzi un bip, îi spui «Bravo!» creierului.“ De fiecare dată când aude bip, explică Trullinger, înseamnă că undele sale cerebrale ajung mai aproape de o stare de funcționare ideală — alpha joase, theta înalte — corelate cu o cogniție și o concentrare mai bune.

„Cu cât auzim mai multe bipuri, cu atât știm că acum creierul tău învață ce vrem noi să învețe. De fiecare dată când îi spui creierului «Bravo!», îl ajuți să întărească funcționarea optimă. Nu încerca să forțezi nimic. Doar stai pe spate și încearcă să rămâi într-o stare asemănătoare cu cea în care te afli când te fură somnul pe canapea uitându-te la televizor, când începi să adormi, dar încă mai auzi televizorul pe fundal. Ascultă bipurile, spune-i «Bravo!» creierului și respiră. Nu uita să respiri.“

Asta e tot ce-i cere să facă.

Heather se întinde într-un fotoliu, iar Trullinger îi atașează șase electrozi de scalp și o conectează la computere. În SMT, practicienii fac adesea și o scanare dinamică în timp real în timpul tratamentului, pentru a vedea unde este creierul hiperactiv și unde este hipoactiv,

înainte de-a aplica impulsurile magnetice. În sesiunile de tratament cu qEEG, practicianul conectează de regulă electrozi doar în regiunile creierului pe care intenționează să le trateze, iar pentru monitorizarea cu succes a unei regiuni în timpul unei ședințe de lucru sunt necesari de regulă de la unu la șase electrozi.

După ce Trullinger se așază la computer pentru a monitoriza tratamentul lui Heather, începem să auzim un bip scurt, de frecvență joasă, o dată la cinci sau zece secunde. Mie mi se pare că seamănă cu lătratul unui câine mic Haam!… Haam! Ceea ce mă face să mă gândesc că procedura seamănă cu dresarea unui cățel pentru a lătra atunci când simte musafiri nepoftiți (sau, în cazul nostru, tipare nedorite de unde cerebrale). Și recompensarea acestuia cu câte un „Bravo!“ de fiecare dată când răspunde corect.

Doar că, în cazul acesta, Trullinger o ajută pe Heather să-și antreneze undele theta (care semnalizează activitatea care implică concentrare) să urce în intensitate, iar pe cele alpha (asociate cu o stare mai apropiată de cea a visării cu ochii deschiși) să coboare. Când observă, așezat în fața monitorului, că cele două tipuri de unde se apropie unele de celelalte, le recompensează printr-un bip, pe care Heather îl va auzi și-l va recompensa la rândul său printr-un gând. Trullinger ajustează continuu tonurile — sau recompensele — astfel încât acestea să se înmulțească atunci când undele theta și alpha se apropie unele de celelalte, modelând treptat creierul. „Educăm undele cerebrale prin acest bip specific, astfel încât acestea să repete tot mai des acest tipar“, spune acesta.

Trullinger explică că sunetul este perceput de creier ca o recompensă, întrucât Heather a fost informată că sunetul acesta e un semn bun, iar ea își spune că e bun de fiecare dată când îl aude. În mintea ei, ea vrea să audă de cât mai multe ori sunetul, deoarece crede că acesta îi va ameliora undele cerebrale. Credința aceasta va fi validată la finalul fiecărei ședințe, când Trullinger îi va arăta modificările de undă înregistrate. Și încă o dată când simptomele vor începe să se schimbe.

Seamănă cumva cu convenția bancnotelor, spune Trullinger. „Dacă nu am înțelege din context valoarea unei hârtii de o sută de dolari, aceasta nu ar însemna nimic, la fel cum sunetul bip nu înseamnă nimic. Dar de îndată ce știm că bancnota de o sută de dolari ne poate aduce ceva ce ne dorim, ne poate ajuta să supraviețuim, fiind în general considerată un lucru bun, atunci ea devine o recompensă. Când contextul este controlat și definit, atunci ceva precum un simplu bip devine condiționat. Dar nu o condiționare întru totul operantă, deoarece folosește învățarea socială, învățarea asociativă și, până la

un punct, elemente din condiționarea clasică, pentru a transforma un sunet într-o recompensă.“

Să ne imaginăm, de pildă, că ne rătăcim în pădure și începem să căutăm cărarea care să ne scoată afară. Dacă mergem iar și iar pe o cărare greșită, care ne duce într-o direcție eronată, în timp cărarea va deveni mai bătucită și mai evidentă. După o vreme, nu mai vedem nimic altceva, deși știm că această cărare nu duce unde ne dorim. Însă odată ce creierul învață să recunoască o altă cărare, mai bună, una care ne poate duce acolo unde ne dorim, va fi mai simplu să o identificăm, acum și în viitor. Cu cât mergem mai mult pe cărarea corectă, cu atât mai clar definită devine aceasta. În sensul acesta, neurofeedbackul ne poate ajuta, oferind creierului o hartă pentru o mai optimă funcționare în lume.

De fiecare dată când creierul lui Heather merge pe calea cea bună, Trullinger oferă un bip. După jumătate de oră, distanța dintre bipuri e tot mai scurtă. Și aici se încheie prima ședință de terapie.

„Vedem deja că undele alpha și theta s-au întretăiat de câteva ori și ne apropiem tot mai mult de ceea ce ne dorim să obținem“, îi spune Trullinger lui Heather. „Ce vrem este să recompensăm creierul atunci când undele alpha și theta se întretaie în direcția bună.“ Ne arată o imagine care seamănă cu două seturi de văi și dealuri suprapuse unele peste celelalte. Când un deal se ridică, un altul, din celălalt set, coboară, trecând prin celălalt. Împreună, undele suprapuse formează o formă ciudată, aproape ca de omidă.

Heather se uită la Trullinger. „Și ce înseamnă asta?“

„Înseamnă că deja înregistrăm un progres“, îi răspunde acesta. „E un semn bun pentru tratamentul nostru.“

A șasea ședință

După cea de-a șasea ședință cu Trullinger, eu și Heather mergem din nou la un ceai.

Heather îmi mărturisește că încă e prizonieră a grijilor față de toți cei din jurul său, dar, adaugă, parcă ar fi constatat și oarece schimbări subtile.

„Știu că ceva mărunt de tot a început să se schimbe, deoarece mă simt

puțin diferit când sunt cu Jane“, îmi explică. „Ăsta e principalul meu declanșator. Dacă nu mă simt la fel de activată cum mă simțeam înainte când eram cu ea, pentru mine e un barometru semnificativ.“

Rememorează evenimente din săptămâna anterioară. Jane tocmai s-a întors acasă pentru vacanța de toamnă. Are o entorsă care nu se vindecă prea bine. Are dureri mari și umblă cu ajutorul unui baston. Heather i-a făcut programare la un specialist. „Înainte de a veni acasă, Jane m-a rugat să-i transmit câteva întrebări ortopedului pe care-l frecventăm de obicei. Am fost de acord, din moment ce ea se afla în sesiune și nu putea să-i telefoneze în timpul zilei. Am crezut că am obținut toate informațiile de care avea nevoie, dar ea s-a supărat pe mine că nu am aflat mai multe.“ Heather suspină, apăsându-și cu degetul mare și cu indexul pe tâmplă și îndepărtând părul de pe față, ca și cum și-ar fi aplicat o mini-ședință de presupunctură.

„Poate că am fost prea obosită pentru a reține toate informațiile pe care mi le-a dat doctorul“, spune. „Nu știu. Am rezistat tentației de a-i reproșa obrăznicia și am încercat să văd de unde vine atitudinea ei: care-i sunt grijile. I-am validat sentimentele de teamă și frustrare și i-am spus: «Vom vedea. Vom ști mai multe după ce mergem la consultație».“

Apoi, spune Heather, „Am rămas tăcută alături de ea, pentru că nu mai aveam nimic constructiv sau încurajator de spus“.

„Am practicat tăcerea cu multe grupuri de elevi în viața mea“, continuă ea. „Nu mă deranjează. Dar cu Jane nu am fost niciodată în stare să stau în liniște. Mereu încercam să umplu liniștea cu ceva util. Să o repar. Să fac totul să pară mai bine prin cuvinte. Dar în momentul acela, stând în liniște alături de ea, am realizat că sunt mai calmă. Nu mă mai agită lucrurile care mă agitau de obicei.“

Jane a întrebat-o sec de ce nu spune nimic. Heather i-a răspuns că „Nu mai am nimic de spus. Sunt aici pentru tine și vom merge împreună la consultație“. Stăteau întinse „pe patul super confortabil al lui Jane, cum facem de multe ori, una lângă cealaltă, vorbind vrute și nevrute“, îmi spune.

Jane s-a înfuriat. „Atunci de ce nu ieși afară!“, a țipat la mama ei. „Nu văd de ce ai mai sta aici!“

Heather a sărutat-o și a plecat. „În mod normal, după o altercație de genul ăsta cu ea, aș fi fost foarte supărată. Dar eram atât de… ciudat de calmă, știind că am făcut tot ce puteam face.“

S-a dus să plimbe câinele; apoi a mers la cumpărături. „Când mă plimbam printre rafturile magazinului, m-am gândit cum de obicei, după câte o ieșire de-a lui Jane, căram cu mine ore și ore durerea, întrebându-mă ce aș fi putut să fac sau să spun diferit. Dar acum, mi-am dat seama că nu făceam asta.“

Se lasă pe spate în scaun. „Mă simt mult mai calmă. Șase ședințe au schimbat ceva în modul în care răspund la lucruri care de obicei mă atacă. Privesc cu mai multă detașare anxietatea, furia și schimbările de dispoziție ale lui Jane. Poate că încep să am ceva mai multă perspectivă asupra lucrurilor.“

A noua ședință

„Mașina nu minte, cred“, îmi spune Heather la telefon. „Sau poate ar trebui să spun că nu poți păcăli mașina.“

Heather îmi descrie ultima ședință. Era atentă la sunetele bip și își sincroniza respirația profundă, din diafragmă, cu acele „Bravo!“ spuse în gând. Dar nu reușea să intre în starea normală de relaxare. O necăjeau mai multe lucruri.

Pe parcursul acestui an, când a predat doar cu jumătate de normă, astfel încât să-și poată ajuta fiica și părinții, Heather spera să găsească timp și pentru a pune la punct un program de menținere a sănătății pentru elevii ei. Își dorea în primul rând să găsească o formulă care să ajute instituția de învățământ să abordeze mai eficient combaterea influenței negative a rețelelor de socializare asupra adolescenților. E ceva ce o pasionează de multă vreme și speră să poată duce programul în mai multe școli, odată ce Jane și părinții săi se vor afla într-o situație mai fericită. Naveta cu trenul i-a permis să înceapă să schițeze planul cursului, dar, îmi spune, pur și simplu „nu am avut disciplina de a-mi face un program pentru a începe să dau telefoane și a face primii pași în direcția asta“.

„Încep să realizez că am o capacitate de concentrare a atenției foarte redusă! Acum că neurofeedbackul mă ajută cu anxietatea, e ca și cum am îndepărtat un strat și în loc să mă simt anxioasă și la pământ tot timpul, observ cât de împrăștiată sunt.“ Mărturisește că la început, când Trullinger i-a spus că ar avea probleme de atenție, în baza interviului, chestionarelor și scanărilor inițiale, ea nu l-a crezut.

Acum își dă seama că „avea dreptate. Sunt capabilă să sesizez cât de

distrasă și de impulsivă sunt; într-atât încât nu mă pot concentra cu adevărat. Mă împart mereu într-o mie de direcții. Și văd că acest fel de a fi este de fapt un mecanism de adaptare pe care-l folosesc pentru a nu mă gândi la lucruri stresante. Dar nu mă ajută deloc“. Oftează în receptor. „Deși nu mai am un comportament atât de reactiv, tot mi-e aproape imposibil să identific prioritățile, să mă țin de ele, să-mi gestionez bine timpul, să nu mă dedic celorlalți în detrimentul meu și să găsesc o cale de-a face lucrurile pe care doresc să le fac pentru mine.“

În timpul ultimei ședințe de tratament, nu a reușit să-și oprească ruminația. „Mă tot gândeam, de ce nu lucrezi la cursul de sănătate, Heather? Nu e unul dintre motivele pentru care ți-ai luat doar jumătate de normă? De ce nu-ți transformi ideile în fapte? Da, e greu să ai mai mulți membri ai familiei cu probleme de sănătate psihică. Da, oamenii au nevoie de tine, dar tu vrei să te concentrezi și pe ce te interesează pe tine — de ce nu o faci?“

Apoi, spune, „cred că pur și simplu am ațipit“.

La finalul ședinței, Trullinger i-a arătat o hartă care i-a confirmat că ședința fusese diferită de altele. Undele cerebrale nu mai aveau formă de omidă.

Îi reamintesc că vindecarea nu e un drum drept, ci seamănă mai degrabă cu un traseu prin Alpii Elvețieni — urci și cobori, urci și cobori, mereu în direcția cea bună. Iar ea cu siguranță se îndreaptă în direcția cea bună.

A paisprezecea ședință

Vorbesc la telefon cu Heather într-o joi, după cea de-a paisprezecea ședință de tratament. Îmi spune că recent, ea și Jane au mers împreună la un curs de yoga în Baltimore. După curs, lui Jane îi era foame.

„Traficul era foarte aglomerat și mai toate locurile în care puteam mânca erau închise. Jane se enerva tot mai rău“, îmi povestește Heather. „Păi bine, i-am spus, pot să parchez lângă o altă mașină și tu intri să-ți iei ce vrei.“ Jane n-a vrut să facă asta; era prea anxioasă pentru a intra singură în magazin și a-și lăsa mama cu mașina parcată într-o zonă interzisă.

Așa că Jane a făcut ce face de obicei când se simte copleșită și agitată. A țipat la mama ei.

„Când a început să-și verse năduful pe mine, pur și simplu nu am mai simțit arsura aceea de anxietate și disconfort în corpul și mintea mea. În trecut, de fiecare dată când cineva din familie nu se simțea bine, aveam o reacție viscerală și trebuia să fug la baie. Acum, am respirat adânc și mi-am spus că nu voi da curs acestei provocări, deoarece lucrurile o vor lua la vale dacă o fac. În cele din urmă, lucrurile se vor rezolva. Acum trebuie să trecem prin asta. Asta este."

„Stomacul te mai supără?", o întreb, amintindu-i că la prima noastră întâlnire acuza dureri de stomac, probleme gastro-intestinale și scaun frecvent, printre simptomele cele mai debilitante. Probleme care o împiedicau să ducă o viață de zi cu zi normală.

„Nu mă mai supără", răspunde. „Privind în urmă, mi se pare incredibil când îmi dau seama că asta îmi afecta toate momentele zilei. Și totuși, nu am vorbit cu nimeni despre acest lucru. Cred că multe persoane cu anxietate au probleme cu stomacul și nu vorbesc despre asta. Nu există multe opțiuni de tratament care să-ți ofere mai multă energie emoțională și mai multă rezistență fizică în viața de zi cu zi. Ca să poți începe să-ți investești energia din nou în ceea ce contează." O aud cum râde. „Și de la consiliere, de obicei ies epuizată și copleșită. Dar neurofeedbackul nu are efecte secundare. Doar mici beneficii pe care le simt adunându-se în timp."

A optsprezecea ședință

Adevăratul test al eficacității tratamentului a sosit când Heather a fost sunată de directorul departamentului medical de la colegiul lui Jane pentru a o anunța că fata avusese câteva atacuri de panică severe la rând. Heather a vorbit cu Jane la telefon, iar fata se simțea deja un pic mai bine. Au fost de acord că cel mai bine ar fi fost să meargă la ea.

Heather se afla în Connecticut, dar a decis să meargă cu mașina în Baltimore. A ajuns după-amiaza târziu. „Am intrat în camera ei și am strâns-o tare în brațe", îmi spune. „Mintea mea era mult mai clară decât fusese vreodată. Îmi era limpede că tot ce trebuia să fac era să fiu acolo pentru a o ajuta să se simtă în siguranță. Atât." În trecut, îmi povestește Heather, „aș fi reacționat panicat, cuprinsă de o mulțime de gânduri, până într-atât că nu aș fi înțeles ce nevoi are și ce simte. Sau m-aș fi stresat cu ce să spun, gândindu-mă că spun ceva greșit,

făcându-mi probleme că nu spun exact ce ar trebui. Acum îmi era doar foarte clar că trebuie să o fac pe Jane să se simtă în siguranță; să o țin în brațe“.

Pentru prima oară după ani, Jane a plâns în brațele mamei sale.

Heather face o pauză. „Au trecut doar nouă sau zece săptămâni de când am început tratamentul. Dar deja mă aflu într-un loc în care nu am mai fost niciodată, unde nici măcar cele mai stresante întâmplări nu mă mai descentrează.“ Iar asta, spune ea, o face să fie un ascultător mai bun. „Îi pot asculta mai bine pe ceilalți, pentru că nu mai reacționez.“ Îmi spune că nu e singura mamă din grupul său de prieteni care întâmpină dificultăți majore în relație cu copii adolescenți sau tineri adulți. „Constat că, deși nu e ceva ce să discutăm în mod deschis, câțiva dintre amicii mei se deschid mai mult în fața mea când vor să-și povestească problemele, iar asta se întâmplă deoarece acum sunt capabilă să fiu acolo pentru ei fără a încerca să găsesc soluții și fără să răspund cu istorisiri despre propriile probleme. E un sentiment plăcut, să pot fi o persoană care chiar aude și reflectează la ce-i spun ceilalți, fără să mă gândesc neîncetat la problemele mele.“ Face o pauză. „Îmi place această nouă variantă a mea.“

Ulterior, Heather a mai observat ceva nou la ea. „Am început să simt că reușesc să mă concentrez mai bine. Nu mă mai agit în jurul micilor decizii. De obicei, planificarea unei deplasări de urgență, cum ar fi să merg la Jane când are nevoie de mine, însemna un comportament foarte împrăștiat, bagaje, uitat lucruri, ba chiar uitat și să cumpăr bilete de tren. După care m-aș fi ocărât pentru că sunt atât de dezorganizată și uitucă. Acum, toate acestea îmi par… simple. Oricum, nu mă mai copleșesc.“ Face o pauză și adaugă: „Corvoada mentală de zi cu zi nu mai pare așa o… corvoadă“.

Parte din asta, spune, vine din faptul că e mai aptă să stabilească ce vrea și să le comunice și celorlalți ce vrea. Când a primit apelul de urgență pentru Jane, de exemplu, „în loc să mă prefac că totul e în regulă pentru a-l proteja pe Dave și să încerc să mă descurc singură cu toate, fără să-l las să-mi simtă teama, i-am spus: «Uite ce se întâmplă. Sunt foarte îngrijorată, așa că mă duc până acolo. Trebuie să plătești pe cineva care să dea de mâncare la animale, trebuie să plătești taxele școlare pentru Ian, vezi că las factura pe masă în hol. Te sun când ajung în Baltimore».“

În trecut, adaugă pe un ton meditativ, „cred că le comunicam celorlalți nevoile mele într-o manieră pasiv-agresivă“. Face o pauză și

râde scurt. „M-aș fi ascuns în căsuța din copac, în loc să le spun, hei, nu mă simt bine. Acum pot să o spun direct: am nevoie de ajutorul vostru.“

A douăzeci și doua ședință

„Nu mă mai dor tot timpul mâinile“, îmi spune Heather când vorbim din nou. A observat că în ultimele săptămâni i s-au ameliorat, treptat, senzațiile dureroase în general. „Realizez cât de multe lucruri am evitat de-a lungul anilor — scrisul de mână, scrisul la calculator, ținutul lesei câinelui, gătitul — din pricina durerilor de mâini. Acum am reînceput să fac toate acestea.“

Heather și Dave au adoptat de curând un al doilea cățel. „Multă vreme am fost sigură că pur și simplu nu aș mai putea avea grijă de un pui de câine, din punct de vedere fizic, chiar dacă îmi doream unul. Dar acum mi-am dat seama că pot avea grijă de un cățel. Nu mă mai supără aceleași dureri fizice. Nu cred că m-aș fi încumetat vreodată să mai iau un câine dacă nu aș fi făcut terapie prin neurofeedback.“

Totodată, Heather învață să se elibereze și de anumite lucruri pentru care nu mai vrea să fie responsabilă de una singură. „Am ajuns să accept că nu pot rezolva tot pentru toată lumea“, îmi explică. Le-a spus recent părinților că trebuie să angajeze pe cineva să-i ajute să sorteze toate lucrurile din casa lor — ea nu poate să facă totul și, mai important, nici nu vrea să facă totul. Așa că, mama și tatăl ei au angajat o echipă profesionistă, iar Heather doar îi organizează acum pe toți.

„Nu pot să fac lucruri magice mereu“, adaugă, expirând profund. „În special cu Jane. Pot fi alături de ea în momentele grele, dar nu o pot salva de gândurile care îi provoacă atacurile de panică. Va trebui să iasă singură la liman. Cu ajutorul nostru, desigur — dar este călătoria ei.“

Heather i-a propus recent lui Jane să încerce neurofeedback. Jane a fost de acord să încerce în timpul primului semestru din an. „Vede și ea că mă simt mult mai bine când mă pot regla singură și cât de mult m-a ajutat neurofeedbackul“, îmi spune. „Înțeleg acum că, ajutându-mă pe mine mai întâi, am ajutat-o și pe ea să înțeleagă că are mai multe opțiuni de tratament.“

Ultima ședință

Heather a demontat căsuța din copac. „Da, căsuța aia“, îmi spune, încălzindu-și mâinile cu o cană cu ceai, în timp ce stăm de vorbă în bucătăria mea. „Era o ruină, oricum. În afară de scurta mea vizită din august anul trecut, n-a mai intrat nimeni în ea de ani.“ Acum câteva săptămâni, a rugat un om care-i ajută cu munca în grădină să o dea jos. Acesta a demontat-o chiar a doua zi.

„Mă gândisem să fac un fel de ceremonie de despărțire“, îmi spune. „Dar în ziua aceea am fost neobișnuit de ocupată; m-am întâlnit cu administratorii școlii pentru a le prezenta ideile mele pentru cursul de sănătate în raport cu utilizarea rețelelor de socializare, împreună cu un alt profesor cu care m-am asociat în acest proiect.“ Așa se face că, în momentul în care a fost dată jos, „nu era nimeni acasă. Nu a văzut nimeni. Atât de multe amintiri și a dispărut la grămadă cu vreascurile adunate de prin curte“.

Heather mărturisește că acum, când privește pe fereastra bucătăriei, „nu mai e acolo și, sincer, grădina arată mult mai bine. Cred că mă și ajută să înțeleg, vizual, cum a trecut timpul de când gemenii nu mai sunt copii. Zilele căsuțelor în copac, ale leagănelor, corturilor, forturilor din pături, recitalurilor dansante, bicicletelor și scuterelor… toate au trecut de-acum. Și odată cu ele anii cei mai grei din viața unui părinte“.

Multă vreme, explică Heather, „parcă nu am putut să renunț la copilăria lor, din punct de vedere emoțional. Nu am putut să privesc în oglindă și să văd cine sunt și ce vreau. Dar acum sunt pregătită să fac ambele lucruri“.

Între timp, Heather e foarte entuziasmată de programul despre sănătate și rețelele de socializare pentru adolescente pe care l-a propus. „Lucrez cu administratori care chiar vor să le ajute pe tinerele fete și am început să punem pe picioare un program foarte bun.“ Îi simt entuziasmul în voce. „Voi ține un curs pentru profesori. Fac foarte multe lucruri. Simt că am parte de răspunsuri cerebrale mult mai concentrate.“

A mai făcut și alte schimbări. „Am vândut mașina mare care consuma enorm de mult carburant și mi-am luat un Prius micuț la mâna a doua“, îmi spune. „Am vrut dintotdeauna să fac asta.“

O întreb cum s-ar descrie în prezent, în comparație cu persoana care

era la începutul terapiei qEEG și neurofeedback cu Mark Trullinger.

„Nu mai caut să-mi scuz mereu comportamentul, pentru că am mai multă compasiune față de mine acum“, răspunde. „Sunt mai aliniată scopurilor și obiectivelor mele și modului în care le pot atinge. Am grijă de mine. Mă culc la zece seara, fac meditație în fiecare zi. Îmi fac timp în fiecare zi pentru plimbări și pentru scos câinii afară. Am grijă de mașina mea micuță. Și aceste activități îmi aduc multă bucurie. Eu nu am crescut cu ideea că am dreptul la bucurie. Dar acum simt că am. E o grijă de sine la un cu totul alt nivel.“

„Mă ghidez după un nou motto în viață: dacă nu se întâmplă în fața mea sau în imediata apropiere, atunci sunt în siguranță.“

„Uneori“, îmi spune, „îmi vine să-l sun pe Mark Trullinger și să-l întreb, «Ce ai făcut, mai exact? Nu mai sunt aceeași persoană».“

Mai târziu, îi povestesc lui Trullinger despre cele spuse de Heather. El îmi explică schimbările prin care a trecut ea în termeni deopotrivă neuroștiințifici și poetici. „În decursul tratamentului, undele alpha și theta din creierul lui Heather au început să alterneze natural, de-o manieră blândă, organică, așa cum ar trebui. Funcționarea amigdalei a scăzut de la intensitatea unui țipăt, la cea a unei șoapte. Hipocampul și-a sporit funcțiile, devenind mai puternic; ca o forță care se afirmă plenar.“

Trullinger subliniază că „noi nu am modificat personalitatea lui Heather, cum nici neurofeedbackul nu i-a modificat-o“. El vede lucrurile în felul următor: „Atunci când nu funcționează corect, creierul lasă persoana, dimpreună cu toți cei din jurul său, în afara adevăratei sale personalități. O ascunde. De aceea, scopul e întotdeauna să ajutăm pacientul să-și sculpteze creierul așa încât să depășească o funcționare inadecvată.“

Heather îmi spune că i s-a întâmplat recent să privească în curte, unde era cândva căsuța din copac, și să se bucure de lumina apusului filtrată prin verdele pâlpâitor al frunzelor copacilor, cândva acoperiți de vechiul fort din lemn putrezit. „Sunt atât de departe de dimineața în care m-am ascuns în casa din copac“, îmi spune. „Acum construiesc ceva complet nou.“

Capitolul 13

În căutarea unui extinctor pentru creier

În anul 1991, Alan Faden, pe atunci șeful Departamentului de Neurologie de la Centrul Medical al Administrației Veteranilor din San Francisco, a luat o decizie de carieră colosală. Vreme de 16 ani fusese atât clinician, cât și cercetător, iar în timpul serviciului la mai multe instituții medicale militare ajutase sute de soldați care suferiseră traume craniene și răni la coloană. Timp de mai mulți ani, la începutul carierei, lucrase cu jumătate de normă în secțiile de urgențe ale unor spitale comunitare, bucurându-se de provocările medicinei de urgență și folosindu-și totodată priceperea dobândită în spitalele militare pentru a ajuta copii care sufereau de traume debilitante [56].

Totuși, era un domeniu frustrant la vremea aceea: după ce consultau pacienții pentru rănile inițiale, medicii aveau prea puține soluții pentru a evita repercusiunile pe termen lung ale rănilor coloanei și de la nivelul craniului.

Așa se face că, după 16 ani de practică neurologică, Faden a decis să se concentreze exclusiv pe cercetare. Mai întâi, a preluat poziția de director de cercetare la Universitatea din Georgetown[1]; apoi, după 18 ani de activitate, în 2009, Faden a devenit directorul nou înființatei STAR, adică Shock, Trauma and Anesthesiology Research Center de la Universitatea din Maryland, primul centru de cercetare din Statele Unite dedicat exclusiv studiului traumei, complicațiilor acestora și metodelor de prevenire.

Motivul lui Faden pentru a-și schimba cariera din clinician-cercetător în cercetător a fost foarte simplu, după cum îmi explică chiar el, în timp ce stăm așezați pe niște fotolii matlasate din piele neagră, în sala privată de conferințe a clădirii sale de birouri. Biroul său e situat în apropierea spațiilor mari care găzduiesc laboratoarele complexului, ce împreună măsoară aproape 750 de metri pătrați, în două clădiri, fiind centrul de acțiune pentru 35 de cercetători, postdoctoranzi și tehnicieni, lucrând împreună pentru a găsi soluții la problema contuziilor.

„Majoritatea cercetărilor asupra traumatismelor cerebrale, inclusiv a contuziilor, nu s-au concentrat pe mecanismele subsidiare care duc la consecințe negative pe termen lung“, spune Faden. E grizonant, tuns

scurt, iar părul de la tâmple e aproape complet alb. „După patruzeci de ani de meserie, îmi era clar că medicii încă nu prea știu cum să-i ajute pe pacienți după ce aceștia părăsesc spitalul.“ De exemplu, continuă acesta, „Maryland Shock Trauma, de aici, din Baltimore, este un centru recunoscut pentru rezultatele sale mai bune decât ale oricărui centru dedicat traumei din lume. Însă nici noi nu înțelegem de ce unii pacienți dezvoltă dizabilități pe termen lung, cum ar fi declinul cognitiv și tulburările de dispoziție“. E de părere că traseele celulare implicate în disfuncțiile neurologice subsecvente traumatismelor craniene sunt încă puțin înțelese de medicina modernă și că domeniul acesta ar putea beneficia de mai multă cercetare, pentru a aborda o dilemă medicală foarte veche: de ce până și traumatismele medii au uneori un impact atât de sever și de lungă durată în viețile multor pacienți?

Eforturile sale au dat roade din belșug. În ultimele trei decenii, Faden a fost lider în domeniul cercetării leziunilor cerebrale traumatice (LCT), iar grupul său de specialiști a ajuns la descoperiri cu consecințe profunde pentru noi toți.

Când ne gândim la LCT, majoritatea dintre noi probabil că ne imaginăm jucători de fotbal și veterani de război. Probabil că mulți dintre noi am zărit titluri de articole care spuneau că autopsiile jucătorilor profesioniști de fotbal american au descoperit că până la 99% dintre aceștia au suferit de pe urma unei boli cerebrale neurodegenerative cauzate de lovituri repetate la nivelul capului — un sindrom cunoscut ca encefalopatie traumatică cronică, sau ETC — care duce la pierderi de memorie, depresie, confuzie și demență, chiar și la mulți ani după încetarea activității[57].[2] Veteranii de război — precum Dave, soțul lui Heather, care s-a ales cu o contuzie în urma exploziei unui dispozitiv improvizat care l-a aruncat din mașina în care se afla — prezintă de asemenea risc crescut, desigur.[4] Peste 20% din personalul militar prezent în teatre de operațiuni suferă traumatisme craniene.

Conform biografilor contemporani ai lui Ernest Hemingway, traumatismele contuzionale repetate ar fi fost responsabile în cazul său de pierderile de memorie, furia, durerile de cap și paranoia scriitorului, simptome ce s-au agravat odată cu trecerea timpului, la decenii după contuziile suferite în timpul Primului Război Mondial, unde a participat ca șofer pe ambulanță, dar și în timpul celui de-al Doilea Război Mondial, când a participat ca reporter la asediul Londrei. (Lui Hemingway i-a plăcut, de asemenea, să boxeze.)

Atenția acordată de mass-media encefalopatiei traumatice cronice la sportivi și cazurilor de LCT la veterani, susține Faden, s-ar putea să fi „minimalizat, fără intenție, ideea potrivit căreia contuziile se produc mult mai des la populația normală și la vârstnici“ decât ne dăm seama. În Statele Unite, continuă acesta, se produc aproximativ patru milioane de răniri la nivelul capului în fiecare an.[5] „E o cifră foarte mare, căreia nu-i acordăm suficientă atenție.“ Să ne gândim doar la elevii de gimnaziu care joacă fotbal și lacrosse, la copiii care cad de pe biciclete și plăci de skateboard, la părinții care se duc de-a berbeleacul de pe acoperiș când încearcă să repare vreun jgheab sau se dezechilibrează de pe scaun când montează decorațiunile de sărbători.

Acest tip de contuzii cotidiene pot altera semnificativ viețile pacienților. Faden a arătat că atunci când se produce o vătămare traumatică la nivelul creierului sau măduvei, „apare și inflamația în creier, care se poate întinde pe luni și ani și care poate conduce la pierderi progresive de celule cerebrale, dar și la distrugere de țesut în formă continuată“. În timp ce explică, Faden își mișcă mâna, întorcând palma în jos iar și iar în aer, deasupra picioarelor așezate unul peste celălalt, într-un gest meditativ, aproape profesional, încercând parcă să facă informațiile pe care le împărtășește mai puțin terifiante.

La concluzii similare au ajuns și alți cercetători care au studiat contuziile. O singură leziune traumatică „moderată“ la nivelul creierului poate provoca inflamație care va continua să fiarbă în creier, contribuind la declin cognitiv, depresie, schimbări de dispoziție și pierderi de memorie mulți ani după eveniment.[6] Copiii, fetele și femeile care au suferit traumatisme prezintă risc sporit de dezvoltare a anxietății, atacurilor de panică și tulburărilor depresive chiar și la 13 ani de la producerea accidentării (până acolo au mers cercetătorii cu investigațiile).[7] Creierele celor care au suferit contuzii par, de asemenea, să fie cu cinci ani mai bătrâne decât vârsta cronologică.[8] Un studiu recent care a analizat dosarele medicale a 235 000 de pacienți a descoperit că persoanele care au suferit o singură contuzie moderată prezintă risc de până la trei ori mai mare de suicid, chiar și la nouă ani de la producerea traumatismului.[9] Și, spune Faden, mai mult de 40% dintre cei care au suferit o singură contuzie, prezintă dizabilități semnificative la patru ani de la producerea acesteia.[10]

Faden a propus termenul de „inflamație cerebrală traumatică cronică“, sau ICTC, pentru a distinge această situație de tulburare mai comună rezultată din traumatism cranian sau ETC, subliniind faptul că ICTC, spre deosebire de ETC, este o boală tratabilă.

Traumatismul cerebral și hiperactivarea microgliei

Dar cum se face că o lovitură la cap poate produce atât de mult haos în funcționarea agilă a minții, continuând să provoace neplăceri ani la rând, multă vreme după eveniment?

Cercetătorii au arătat de multă vreme, în baza autopsiilor persoanelor care au suferit răni traumatice la nivelul creierului și care au murit ulterior din alte cauze, că în cazul lor, creierul prezintă un nivel neobișnuit de ridicat al activității microgliilor. Doar că, explică Faden, această agitație microglială nu a fost privită ca un factor important în deteriorarea progresivă a creierului.

Faden și echipa sa au început să privească lucrurile mai în detaliu. Folosind tehnicile de imagistică IRM, au examinat creierele șoarecilor expuși unor traumatisme cerebrale moderate, descoperind că microglia rămâne în stare de hiperexcitație până la un an după producerea evenimentului traumatic. Acești șoareci au prezentat, de asemenea, și semne de neurodegenerare la nivelul hipocampului, iar biomarkerii lor pentru neuroinflamație erau semnificativ mai mari decât ar fi fost normal.[11]

„Ne întrebam ce rol joacă microglia în asta și, spre surpriza noastră, am descoperit că joacă o multitudine de roluri. Am reușit să identificăm multe populații diferite de celule microgliale“, explică Faden. „Microgliile nu erau doar bune și rele, yin sau yang. Existau multe subdiviziuni distincte, cu diferite capacități neurotoxice.“ Dintre care multe provocau dezastru în creier.

Odată ce oameni de știință precum Faden au început să ia în calcul aceste celule imunitare din creier ale căror roluri abia acum erau înțelese, domeniul contuzional a făcut un salt uriaș înainte.

Investigațiile lui Faden asupra rolului microgliei în contuzii s-au derulat la doar câțiva ani după ce Beth Stevens a făcut cercetările revoluționare la Harvard prin care a descoperit că unele celule microgliale activate consumă sinapse, în vreme ce altele elimină amestecuri de substanțe inflamatorii ce produc neuroinflamație.

Faden crede acum că activarea microgliilor toxice este factorul major care contribuie la inflamația cerebrală traumatică cronică, precum și

la pierderea de celule cerebrale asociată acesteia și la disfuncțiile cerebrale ce sunt o marcă distinctivă a ICTC. Traumatismul de la nivelul capului activează microgliile să treacă de la protejarea și repararea creierului, la eliminarea de substanțe chimice inflamatorii ce stimulează și mai mult inflamația galopantă de natură microglială.[12] Când se întâmplă asta, celulele microgliale activate își sporesc dimensiunile, devenind mari, robuste și aglomerate. Sub microscop, arată ca niște tarantule cu picioare lungi. Încep să consume sinapse, generând pierderi de memorie, concentrare, de limpezime a minții, precum și dispoziție fluctuantă.

Odată începute aprinderile microgliale în masă, în lipsa intervenției, acestea vor deveni tot mai greu de stins, creând condiții pentru dezvoltarea ICTC.

Dar, cum oamenii de știință au înțeles abia de curând că microgliile pot deveni active cronic și distructive în urma traumatismelor cerebrale, clinicienii nu au făcut această conexiune crucială, pe care să o folosească mai apoi pentru a actualiza tratamentele — nici măcar pe departe. De exemplu, atunci când un băiat suferea o lovitură la cap în timpul unei partide de fotbal în școala gimnazială, dezvoltând ulterior depresie, tulburare de panică ori întâmpinând dificultăți în liceu, legătura dintre traumatismul cranian timpuriu și dificultățile de învățare și depresia ulterioare ar fi trecut complet neobservată.

Ceea ce ne conduce la descoperirea mai recentă — și, în opinia mea, mai surprinzătoare — a lui Faden. În cadrul unor studii pe animale desfășurate în 2017, acesta a descoperit că subiecții cu traumatisme cerebrale, în comparație cu cei fără traumatisme, prezentau niveluri crescute ale unor microparticule unice din sânge. Urmărind apariția lor, a descoperit că acestea erau eliberate chiar de către microglii. Răspunsul microglial în urma traumatismului era atât de disproporționat, încât microgliile ajungeau să împingă aceste microparticule și în alte regiuni cerebrale, departe de poziția rănii inițiale, provocând mai multă inflamație și, consecutiv, mai multă distrugere de țesuturi. Uimitor, unele dintre aceste particule aruncate de microglii în afară erau eliberate direct în fluxul sangvin.[13]

Oricât de înfricoșător ar suna această descoperire, e o veste foarte utilă și promițătoare.

Vă amintiți de speranța lui Beth Stevens, că în viitorul apropiat am putea avea la dispoziție biomarkeri de sânge clari care să măsoare cu acuratețe factorii secretați de microglii când celulele microgliale comută de pe „modul înger“, pe „modul asasin“, așa încât să putem

înțelege, prin mostre de sânge, mai bine ce face microglia în creier în termeni de curățare a sinapselor?

Odată ce microparticulele derivate microglial vor putea fi măsurate mai precis printr-un simplu test de sânge, acești biomarkeri vor putea fi folosiți la monitorizarea tratamentului contuziilor și vindecării. Să ne imaginăm, de exemplu, că o femeie suferă un traumatism mediu într-un accident de mașină. Într-o bună zi, medicii ar putea citi în analizele de sânge câtă inflamație se produce în creierul ei și cât de severă este contuzia, urmând apoi să monitorizeze răspunsul la tratament prin analize de sânge regulate. Dacă testele de laborator arată că femeia încă prezintă niveluri ridicate de microparticule inflamatorii de natură microglială în sânge, atunci tratamentul și observația vor continua. Dacă nivelul microparticulelor începe să scadă rapid, medicii vor ști că se află pe calea cea bună către vindecare.

Laboratorul lui Faden a mai descoperit ceva extraordinar. Tradițional, spune acesta, cercetările asupra traumatismelor măduvei spinării au neglijat efectele rănilor asupra funcțiilor cerebrale. Dar leziunile măduvei, continuă Faden, pot provoca inflamație cerebrală răspândită și susținută, pierdere progresivă de celule cerebrale, declin cognitiv și simptome depresive — prin declanșarea microgliilor care vor crea distrugere în creier.[14]

Comunicarea bilaterală dintre răspunsul imunitar al sistemului nervos central (prin lichidul cerebrospinal și cu concursul traseelor limfatice ce traversează spațiile meningeale ale creierului) și microglii demonstrează încă o dată că între creier și corp are loc o conversație permanentă.

În cadrul unui studiu din 2017, epidemiologii suedezi de la Institutul Karolinska au examinat amănunțit dosarele medicale a optzeci de mii de adulți, descoperind că adolescenții care au suferit o singură contuzie prezentau cu 22% mai multe șanse să dezvolte mai târziu scleroză multiplă, în comparație cu cei care nu suferiseră traumatism cranian — iar la cei care suferiseră mai multe contuzii, riscul era cu până la 150% mai ridicat.[15] În momentul acesta, date fiind informațiile pe care le deținem cu privire la bucla de feedback dintre corp și creier — și modul în care celulele microgliale din creier comunică cu cele imunitare din corp — aceste date nu ne mai surprind.

Să facem o pauză cât să înțelegem că toate aceste informații noi

despre traumatismele craniene și contuzie sunt destul de înfricoșătoare. Pe mine, cel puțin, mă sperie. Pe lângă problemele mele de natură autoimunitară, eu am suferit și două contuzii ușoare. Una a avut loc acum 25 de ani, când mergeam cu soțul meu la cinema. Când am ajuns la cinematograf, am dat să ies repede din mașină pentru a cumpăra bilete, iar el să parcheze. Doar că breteaua poșetei mele s-a agățat de schimbător, astfel că în momentul în care mașina a pornit, eu am fost trasă înapoi, lovindu-mă cu capul de acoperișul mașinii. A doua oară, acum 16 ani, eram de asemenea pasager, de data asta în mașina unei prietene. Când coboram o pantă, mașina a prins sub roți un petec invizibil de gheață, care ne-a făcut să ricoșăm într-un stâlp telefonic, iar pe mine să mă izbesc cu capul de geamul din dreapta mea. M-am odihnit, am ținut gheață pe locul contuziei și mi-am revenit, treptat. Dar aceste incidente mă fac să îmi pun întrebări. Mai târziu în anul celei de-a doua contuzii, am dezvoltat sindromul Guillain-Barré, o boală similară în patogeneză cu scleroza multiplă. Să fi existat vreo legătură între cele două? E imposibil de spus. Însă ideea că inflamația cerebrală traumatică cronică poate provoca distrugeri mentale și fizice nebănuite este tulburătoare pentru oricine a suferit contuzii și pentru toți părinții ai căror copii au avut parte de așa ceva.

I-am mărturisit lui Faden îngrijorarea mea că aceste informații ar putea fi destul de terifiante pentru cititori; poate mulți dintre ei vor arunca cât colo cartea. „Îmi dau seama că sunt informații care pot speria“, răspunde el. Dar apoi se luminează la față. „Totuși, mesajul cel mai important e următorul. Deși ETC nu e o chestiune tratabilă, contuziile ușoare și moderate sunt pe punctul de a deveni foarte tratabile.“ În timp ce vorbește, lovește ușor cu două degete de la mâna stângă în aer, trădându-și entuziasmul. Faden a lucrat vreme de decenii la dezvoltarea unor soluții antiinflamatorii care să poată ameliora și inversa efectele leziunilor cerebrale, împreună cu alte tipuri de intervenții, iar acum simte că noile abordări ar putea fi capabile să limiteze efectele negative ale traumatismelor contuzionale.

În decursul carierei sale, cu mult înainte să fie înțeles rolul jucat de microglii în contuzii, Faden și colegii săi au trecut printr-un ciclu de speranță și frustrare, introducând o gamă variată de tratamente medicamentoase în sânge — inclusiv o selecție de medicamente anticancer, prolactină cu rol de eliberare a tirotropinei (TRH) și medicamente care blochează glutamatul. Administrate la minute, ore, sau în unele cazuri, zile după producerea accidentării, aceste metode terapeutice au redus dramatic nivelul neurotoxicității și moartea celulelor.

Însă problema a fost alta, spune Faden, așezându-și pentru o clipă palma pe obraz. Din pricină că acești agenți nu mai erau supuși restricțiilor de patent, companiile farmaceutice nu au mai avut niciun interes să investească în producția lor. Pur și simplu nu ar fi făcut bani din asta. Din nefericire, adaugă Faden, „în ciuda faptului că aceste medicamente au avut rezultate experimentale deosebit de promițătoare, nu vor fi supuse niciodată unor testări clinice extinse“.

În cazul acesta, ce noi tratamente se întrevăd?

Revenim, încă o dată, la speranțele și pericolele din jurul microgliei. Faden a descoperit că, prin folosirea unei combinații de abordări noninvazive nou studiate, medicii pot ajuta pacienții să calmeze microglia supraexcitată, chiar și la săptămâni și luni după producerea unei leziuni cerebrale ușoare sau moderate, astăzi fiind posibil să ajutăm un număr mult mai mare de pacienți decât oricând.

În momentul ăsta, laboratorul lui Faden studiază efectele combinării „a trei abordări simple și ușor accesibile“. „Acestea includ gimnastica aerobică, manipulările dietetice, cum ar fi postul intermitent și antrenamentul cerebral computerizat.“

Cercetătorii de la UCLA au descoperit recent că antrenamentul fizic, făcut la o anumită distanță temporală de la producerea contuziei și numai cu aprobarea medicului, sporește factorii chimici ce calmează hiperactivitatea microgliei.[16] Laboratorul lui Faden mai cercetează și posibilitatea ca postul intermitent — în care pacienții se abțin de la consumul alimentelor pe perioade mai lungi între mese — să sporească factorii cerebrali cu rol de protecție, atunci când este făcut în conjuncție cu exercițiile aerobice. (Studiile pe animale în care a fost folosit postul intermitent după traumatisme cerebrale au avut rezultate promițătoare.[17]) El speră ca, prin adăugarea antrenamentului cerebral computerizat cu rol de îmbunătățire a funcțiilor cognitive, exercițiile și modificările de dietă să funcționeze în sensul multiplicării beneficiilor[58]. În momentul acesta, el și colegii săi testează această triadă de idei pe șoareci, plănuind ca în viitor să facă și teste pe oameni.

Luate împreună, toate aceste noi investigații ne vor oferi mai multe informații, susține Faden, despre cum „am putea interveni la luni sau chiar ani după accidentări, cu metode care să fie eficiente la mult timp după producerea vătămării“.

Faden și alții experimentează acum aplicarea unui nou tratament conceput pentru microglie, care poate elimina aproape toate celulele

microgliale — atât pe cele bune, cât și pe cele rele. După tratament, noile microglii care vor repopula creierul vor fi neuroprotective, mai degrabă decât neurotoxice. Microgliile asasine dispar din scenă, rămânând doar îngerii. O lună mai târziu, „populația toxică a celulelor microgliale inflamatorii este încă semnificativ redusă“, spune Faden, cu glasul plin de entuziasm.

E aproape ca atunci când îți cureți computerul — intri în cod pentru a șterge totul și a reconstrui sistemul de operare încă o dată, fără viruși sau erori.

Deși medicația orală antiinflamatorie — ceea ce am putea considera un extinctor pentru creier — e încă la câțiva ani distanță de testările clinice, ca să nu mai vorbim de disponibilitatea pentru pacienți, aceasta reprezintă totuși o sursă de speranță la orizont pentru pacienții care au suferit contuzii sau traumatisme cerebrale[59].

„Dacă putem modifica nivelul inflamației generate de microglie prin aceste intervenții multiple sincronizate, ar trebui să fim capabili să influențăm evoluția pacienților care au suferit leziuni cerebrale“, spune Faden. „Suntem din ce în ce mai aproape de asta.“

56 Faden și-a petrecut anii de început de carieră ca neurolog la Walter Reed Army Institute, concentrându-se pe traumă și răni ale coloanei vertebrale, înainte de a prelua conducerea Departamentului de Cercetare Neurologică și Neurobiologică a Facultății de Medicină Militară (USUHS), unde a fost și membru fondator al programului de studii.

57 Din punct de vedere istoric, pierderea funcțiilor cognitive în urma loviturilor repetate la cap a fost descrisă mai întâi la boxeri în anii 1920, fiind numită dementia pugilistica.[3]

58 Pacienții cu contuzii sau traumatisme craniene ar trebui să consulte întotdeauna un specialist sau medicul de familie pentru a afla dacă în cazul lor particular este indicat să ia în calcul exercițiile fizice, dieta cu post intermitent, antrenamentul cerebral și neurofeedbackul. Niciuna dintre aceste metode terapeutice nu trebuie aplicată fără sugestia medicului sau supervizarea acestuia.

59 Desigur, la fel ca în cazul tuturor noilor terapii medicamentoase, și acest tratament va trebui să treacă prin testări clinice extinse ce vor trebui reproduse și repetate pentru a le evalua eficiența, siguranța și potențialele efecte secundare.

Capitolul 14

Un tratament accelerat?

Lila Shen și cu mine privim cutia albă frumos împachetată de pe masa ei rotundă din lemn de pin din bucătărie. Abia ce-a ajuns la ea, prin UPS. Pe cutie, cu litere verzi elegante stă scris PROLON: PROMOVĂM SĂNĂTATEA ȘI LONGEVITATEA. Lila vrea să încerce ProLon, o dietă care imită postul, dezvoltată de cercetătorii de la University of Southern California cu scopul de a stimula imunitatea și funcțiile cerebrale. Principala sa motivație, îmi spune, este combaterea ceții mentale și a erorilor de memorie tot mai frecvente cu care se confruntă, în special în timpul crizelor de tulburări intestinale inflamatorii de care suferă, boala Crohn.

Lila (pe care am cunoscut-o în Capitolul 4), îmi dă câteva exemple de „rateuri cerebrale“ recente, după cum le numește ea. „Nu mai vorbim de momente în care deschid frigiderul și uit ce voiam să caut.“ Suspină, expirând îndelung prin buzele țuguiate, care exprimă îngrijorare. „Asta pățim cu toții câteodată. Rateurile mele sunt la limita la care pot deveni periculoase. Am răsturnat de atâtea ori cratițele și ceainicul pe aragaz, că soțul meu mi-a cumpărat un fierbător, o oală și un aparat de gătit electrice. De fiecare dată când gătesc, trebuie să pun o alarmă care să-mi reamintească că am ceva pe foc înainte de-a mă apuca de altceva, pentru că altfel uit, ies din bucătărie și dau foc la casă. Am ratat programările la doctor, am uitat să scot mașina din viteză înainte de-a opri motorul și am plecat la aeroport lăsând câinele dezlegat în curte!“ Lila lucrează pentru o mică organizație nonprofit din Washington, D.C., care se ocupă cu strângeri de fonduri. La birou, are două panouri mari pe care ține notițe colorate ca să-și amintească cine face, ce și când. Chiar și așa, a pierdut de mai multe ori șirul, ceea ce e un factor de stres în sine.

Reputația sa de profesionist al colectării de fonduri este atât de solidă, încât locul său de muncă nu e în pericol, dar nu se poate abține să nu se întrebe „Câtă vreme voi putea păstra postul ăsta, dacă nu-mi amintesc cine a donat și cât sau cum se numesc persoanele respective când le întâlnesc la evenimente“. Îmi mărturisește că uneori se gândește la serialul de televiziune Veep, unde personajul principal, o femeie politician împrăștiată, are mereu o asistentă după ea care-i suflă în ureche numele celor cu care se bagă în seamă și ce ar trebui să știe despre cei pe care-i întâlnește în diferite ipostaze. „Și echipa mea a trebuit să intervină mult mai des în ultima vreme pentru a mă salva

din diverse situații“, îmi spune. „E neplăcut.“

Dacă adăugăm la toate acestea îmbătrânirea firească a corpului și creierului, ei bine, Lila are impresia că abia se mai descurcă. Concentrarea, finalizarea sarcinilor și reamintirea unor informații la nevoie încep să fie resimțite (de ceva vreme de-acum) ca și cum „aș încerca să văd printr-o fereastră conturul frunzelor și norilor de afară, dar fereastra e mânjită cu vaselină“.

Într-adevăr, teoria microglială universală a bolii ne spune că exact așa simt pacienții ca Lila. Procesele inflamatorii din corp sunt — printr-o avalanșă de întâmplări neurobiologice — angajate într-o comunicare permanentă cu celulele imunitare microgliale din creier, producând neuroinflamație bidirecțională, capabilă să agraveze ceața mentală, penele de memorie, grijile de tip obsesiv-compulsiv și valurile bruște de tristețe.

E limpede că atâta timp cât celulele imunitare macrofage supraexcitate ale corpului vor conversa nonstop cu celulele microgliale ale creierului, orice ar putea să facă ca să-și calmeze mintea și să-și regăsească un echilibru mental va fi un ajutor pentru creierul și corpul său. Există sute de studii care ne spun că strategiile de calmare a gândurilor stresante și a ruminației ajută și la temperarea efectelor poțiunii chimice inflamatorii de tipul „luptă, fugi sau îngheață“ de zi cu zi expediate de sistemul nostru nervos de fiecare dată când răspunsul nostru la stres se ridică la cote accentuate. Lila folosește deja eficient mai multe metode minte-corp de acest tip. E o pasionată a scanărilor corporale, imagisticii ghidate, tehnicilor de respirație, „auto-discursului“ neuronal, hipnozei, exercițiilor de antrenare a forței, exercițiilor yoga fortifiante și plimbărilor în natură, toate în efortul de a-i reduce răspunsul la stres și de a-i calma cât mai mult sistemul imunitar.

Însă pentru pacienți ca Lila, cu atât mai mult cu cât îmbătrânirea devine un factor activ, trucurile comune de tipul yoga sau meditație s-ar putea să nu fie îndeajuns. Cu atât mai mult atunci când macrofagele corporale hiperactive și restul celulelor imunitare continuă să urle mesaje de tipul „Alo, fraților! Avem o problemă aici! Fiți gata de măsuri extreme!“. Mesaje care vor provoca microgliile să-și continue comportamentul dezordonat, inflamând și distrugând sinapse și contribuind la înmulțirea erorilor de memorie, claritate și precizie ale creierului — până când oalele sunt uitate pe aragaz și dau foc la casă.

Ceea ce nu e deloc bine.

Lila a început să se întrebe ce ar putea face în privința microgliei sale hiperactive. E un candidat solid pentru neurofeedback și SMT, dar în momentul acesta, asigurarea sa nu acoperă prea grozav aceste tipuri de tratamente (deși multe alte planuri de asigurare le acoperă), iar ea e deja inundată de costuri medicale.

Există vreo cale pentru cineva ca Lila de a aborda problemele fizice și neuroinflamația dintr-un singur foc, mai mult de una singură?

Să facem cunoștință cu cea mai nouă și probabil cea mai puternică metodă de accesare a creierului fără asistență de specialitate, pe care oamenii de știință o propun pentru abordarea simultană a problemelor fizice și ale neuroinflamației: dieta care imită postul. Valter Longo, director al Longevity Institute de pe lângă University of Southern California, și-a dedicat două decenii din carieră analizei efectelor postului structurat, sigur și pe baze științifice asupra imunității și, în general, a longevității[60].

Longo, acum în vârstă de aproape cincizeci de ani, pare cu zece ani mai tânăr decât este. Părul său negru, pieptănat cu cărare pe mijloc ca la adolescenți, îi ajunge aproape până la gulerul cămășii. Îl rog să mă ajute să înțeleg legătura dintre dieta care imită postul, inflamație și neuroinflamația de natură microgliană. (Cum el se află pe Coasta de Vest, iar eu pe cea de Est, conversațiile noastre au loc pe Skype sau prin telefon.)

La începutul carierei sale de tânăr cercetător la UCLA, îmi spune Longo, a început să experimenteze cu organismele din fermentul de drojdie, descoperind că cele care prezentau mutații specifice ale genelor de creștere ajungeau să trăiască de până la cinci ori mai mult decât cele normale. A căutat să citească despre rezultatele studiilor făcute de alți cercetători pe mutații similare ale genelor creșterii la șoareci, descoperind că aceleași modificări genetice ale genelor creșterii erau asociate de asemenea cu longevitate sporită. La șoareci, din motive necunoscute, un nivel drastic redus al factorilor de creștere provoca modificările moleculare ce duceau la o extindere semnificativă a duratei de viață. La fel ca în cazul organismelor din fermentație, șoarecii păreau capabili să acceseze un soi de „mod existențial foarte protectiv ce le permitea să trăiască mai mult“, spune Longo.

Apoi a început să caute modificări genetice similare la oameni, descoperind că o comunitate din Anzii ecuadorieni prezintă o mutație ale acelorași gene de creștere care le asigură șoarecilor longevitate și

sănătate maximale. Acestor persoane le lipsesc receptorii hormonului de creștere. Această mutație îi protejează de asemenea de cancer, diabet și de declinul cognitiv asociat îmbătrânirii. Mai mult, creierele lor par mai tinere decât sunt, indivizii beneficiind de funcții cognitive superioare în comparație cu rudele lor sau cu alți indivizi având aceeași vârstă cronologică[61].[1]

Cu toate că acest grup de ecuadorieni consumau o dietă normală, mutațiile genetice le păcăleau corpurile, lăsându-le impresia că sunt înfometați. „Acești oameni păreau blocați în modul înfometare, deși se hrăneau normal“, spune Longo. Iar asta i-a ajutat să-și protejeze corpul și creierul de efectele îmbătrânirii.

Deși uimitoare, aceste descoperiri i-au părut intrinsec logice lui Longo. „Știm de multă vreme că, prin înfometarea bacteriilor și a altor microorganisme, putem scăpa de balast“, îmi explică entuziast, cu accentul său ușor italienesc. „La șoareci, am descoperit și că postul contribuie la reconstrucția ficatului și pancreasului deteriorate.“ Longo s-a întrebat: „Ar putea perioadele de post intermitent să ajute la activarea genelor longevității la populația generală, într-o manieră care să contribuie nu doar la repararea ficatului, ci și a întregului sistem imunitar al corpului?“

Pentru a afla răspunsul la această întrebare, Longo a pus un grup de șoareci suferinzi de o boală autoimună similară sclerozei multiple (șoareci care nu prezentau mutația genei de creștere care sporește longevitatea) pe o dietă care imită postul, timp de trei zile pe săptămână, pentru trei săptămâni consecutiv. Un al doilea grup de șoareci a fost hrănit normal. Șoarecii care au fost trecuți pe dieta care imită postul au înregistrat o reducere pronunțată a citokinelor inflamatorii. Dar, mai surprinzător, dieta a stimulat o regenerare a mielinei — stratul de proteine și grăsimi care izolează fibrele nervoase ce leagă coloana și creierul și pe care celulele imunitare ale corpului le atacă în boli neurologice ca scleroza multiplă și Guillain-Barré.[2] Longo și-a publicat descoperirile epocale în 2016.

„Când pui o persoană să postească într-o manieră sigură, controlată și măsurată, tot ce ține de corpul său devine o idee mai mic, inclusiv sistemul imunitar“, explică Longo. „Păcălind corpul să creadă că rămâne fără carburant, sistemul imunitar folosește această oportunitate pentru a-și reduce funcțiile, a se reîmprospăta și a se restarta; fiind totodată ocupat cu distrugerea celulelor autoimunitare. Când începi să adaugi din nou calorii, totul se reconstruiește, doar că, de data asta, cel puțin la șoareci, celulele vătămate au dispărut și celule stem noi repopulează corpul. Și acestea încep să presteze

reparațiile necesare.“

Mielina degenerată se regenerează.

La animalele ținute pe dieta care imită postul (în comparație cu grupul de control), se observă o reducere semnificativă atât a macrofagelor inflamatorii din corp, cât și a microgliilor inflamatorii din creier.[3] Corpul și creierul își apasă butonul de refresh.

Între timp, un alt lider al acestei nișe științifice în expansiune, ce acum se numește biogerontologie, dr. Mark Mattson, șef al Laboratorului de Neuroștiințe de la National Institute on Aging, și profesor de neuroștiințe la Universitatea Johns Hopkins a arătat că o dietă intermitentă care imită postul sporește rezistența neuronilor la toaletări sinaptice și inflamație la animalele cu Alzheimer, Parkinson, Huntington și infarct[62].[4] Într-un studiu din 2018, Mattson demonstra că postul a îmbunătățit cogniția și dispoziția suprimând infecția mediată de microglii și ajutând prin asta la protejarea neuronilor de stres și la neurogeneză.[5]

Longo a intuit — și și-a întemeiat cariera științifică pe asta — că dieta care imită postul (pe scurt, DIP) poate activa „cea mai veche și mai directă metodă pe care natura o deține pentru repararea unui sistem imunitar suferind“ și că postul ținut cu atenție poate declanșa „un proces regenerativ, de autovindecare, cu efecte secundare minime sau posibil chiar inexistente“.

Dar șoarecii nu sunt oameni. Longo nu avea de unde să știe dacă testările pe subiecți umani vor avea aceleași rezultate. Dar știa că, în lucrul cu oamenii, cheia ar fi fost să dezvolte o metodă DIP care să asigure suficiente calorii astfel încât să poată fi folosită și în afara cadrului clinic, pe cât posibil acasă. Longo voia să reducă aportul caloric suficient încât să convingă corpul că postește, asigurându-se totuși că pacienții obțin din dietă toate nutrimentele și vitaminele necesare susținerii reîntineririi. În plus, voia ca hrana propusă să fie și gustoasă. Pe scurt: toate beneficiile de sănătate aduse de post, cu toate nutrimentele esențiale, dar fără episoade de leșin, spasme de foame sau sentimentul deprivării.

A căutat informații despre influența nutrimentelor specifice asupra celulelor imunitare și a tulburărilor cerebrale de natură autoimunitară, studiind diete din toată lumea asociate cu longevitatea și cu funcționarea cognitivă superioară. A călătorit pentru a observa viața unor populații care prezintă incidențe scăzute de boală și declin cognitiv. Populația vârstnică din Okinawa, Japonia, de pildă, pare să

beneficieze semnificativ de pe urma dietei bazate pe pește și plante: mai puține cazuri de cancer și boli de inimă în comparație cu americanii de aceeași vârstă, precum și o incidență cu 50% mai mică a cazurilor de demență. Longo a observat corelații similare și când a vizitat alte zone geografice în care vârstnicii au parte de o longevitate surprinzătoare și de bunăstare cerebrală — inclusiv în locul de naștere al bunicilor său, Sardinia și Calabria, unde oamenii se hrănesc în principal cu o dietă mediteraneeană bazată pe plante.

A început să testeze dieta care imită postul pe oameni la University of Southern California Medical Center. O sută de voluntari au răspuns apelului său. Acești subiecți au consumat o dietă bazată pe plante, cu puține calorii, dar densă în nutrimente, concepută cu multe eforturi de Longo, cinci zile pe lună, timp de trei luni.

Rezultatele au fost nemaipomenit de promițătoare. Longo a descoperit că pacienții care au ținut dieta au prezentat un număr de modificări biologice pozitive: creșterea masei musculare în raport cu greutatea corporală, scăderea tensiunii arteriale și colesterol scăzut. La pacienții prediabetici, nivelul glucozei din sânge a revenit la normal. Pacienții au raportat și o îmbunătățire a abilităților de învățare, a memoriei, o mai bună claritate a minții și mai multă energie.

Din rezultatele obținute, s-a putut trage concluzia că dieta care imită postul avea rezultate similare la oameni cu cele obținute în studiile pe animale, susține Longo, posibil prin descompunerea și regenerarea interiorului celulelor, anihilarea și înlocuirea celulelor deteriorate și creșterea numărului de celule stem din sânge, astfel încât acestea să aibă mai multă forță în reparare, reconstrucție și regenerare.

În ultimii câțiva ani, au apărut rezultatele mai multor studii despre post, demonstrând efecte de reducere a obezității și factorilor de risc pentru diabet, cancer, tulburări cardiovasculare sau neurodegenerative.[6]

După multă muncă de calibrare științifică și testare clinică la Longevity Institute and School of Medicine de pe lângă University of Southern California, dieta care imită postul pusă la punct de Longo este acum disponibilă pentru pacienții care vor s-o încerce acasă.

„Ce crezi că se întâmplă în mod particular cu microglia din creier în timpul dietei care imită postul?“, îl întreb pe Longo. „Cum reușește postul să calmeze microglia care a luat-o razna și să ajute microglia normală să susțină din nou rețeaua neuronală și să inverseze, până la

un punct, distrugerile neuronale și sinaptice?“

„Știm că un exces de activitate microglială poate vătăma celulele sistemului nervos“, răspunde acesta. „Și mai știm că dieta care imită postul influențează microglia și inflamația generată de microglie în creier, pentru că vedem că dieta scade inflamația și îmbunătățește cogniția la șoareci.“ Face o pauză. „Dar încă încercăm să aflăm care sunt căile biologice precise prin care DIP modifică activitatea microgliei.“

Astăzi, Longo este „interesat mai cu seamă de efectele postului asupra bolii Alzheimer“, începând o serie de teste clinice în acest sens. Crede, de asemenea, că „există potențial pentru obținerea a și mai multor beneficii serioase pentru sănătatea pacienților cu tulburări cronice prin combinarea dietei cu anumite medicamente“. Acum investighează această ipoteză în teste clinice pe pacienți cu scleroză multiplă din Italia, combinând dieta cu fiecare dintre cele cinci medicamente menite să influențeze în diferite moduri funcționarea sistemului imunitar. „După ce țintim celulele imunitare deteriorate cu ajutorul medicamentelor, introducem dieta, pentru a repara și a readuce celulele în funcțiune într-o manieră mai sănătoasă.“

Doar tratamentul medicamentos, subliniază Longo, „nu va aduce celulele noi, sănătoase, înapoi în joc“. Dieta care imită postul poate fi utilizată ca o a doua etapă în acest proces — de exemplu, folosind agenți canceroși pentru a distruge celulele canceroase și intervenind apoi cu dieta pentru a susține distrugerea celulelor canceroase și a contribui la restaurarea și reîntinerirea celulelor sănătoase. Longo a descoperit recent că multe tipuri de celule canceroase — inclusiv cele implicate în melanom, cancerul de sân și cel de colon — rezistente la tratament convențional sunt mult mai ușor de anihilat prin cicluri de post periodice.[7]

Fluturi în stomac: conexiunea microglii-microbiom

O altă modalitate de înțelegere a interacțiunii dietă-creier sunt datele pe care le deținem despre legătura puternică dintre sănătatea intestinelor și cea a creierului. Există o multitudine de studii care ne arată că modificările nesănătoase ale microbiomului intestinal pot declanșa depresie și alte tulburări de dispoziție.[8] Un studiu efectuat pe femei cu vârste cuprinse între 18 și 56 de ani a descoperit că cele care

sufereau de tulburare depresivă severă aveau o cu totul altă constelație microbiană intestinală decât cele fără depresie — niveluri mai mari din 16 tipuri diferite de bacterii.[9] Compoziția bacteriană a microbiomului părea de asemenea diferită la pacienții cu tulburări mentale și fizice, inclusiv tulburări de anxietate, obezitate, anorexie, Parkinson și scleroză multiplă.[10]

Stresul cronic, care favorizează la rândul său răspunsul imunitar inflamator, poate modifica compoziția microbiomului intestinal, sporind populațiile de bacterii dăunătoare, fapt care va avea efecte asupra expresiei genetice, alimentând inflamația sistemului nervos central și influențând dispoziția și comportamentul într-o buclă de feedback nesfârșită între intestine, corp și creier[63].[11] Microbiomul nostru afectează în mod direct și nivelurile neurotransmițătorilor din creier, precum serotonina, putând chiar produce în mod direct neurotransmițători, adică mesagerii chimici care transportă semnale între sinapsele creierului și sistemul nervos.[12] Această înțelegere a faptului că microbii intestinali comunică cu sistemul nervos central și cu creierul prin trasee neuronale este de cele mai multe ori numită „axa intestine-creier".[13]

Un studiu din 2018 a demonstrat forța potențială a abordării axei intestine-creier în procesul de vindecare. Cercetătorii de la Johns Hopkins au folosit probiotice — conținând câțiva microbi intestinali sănătoși — la pacienți psihiatrici pentru a descoperi dacă aceasta poate îmbunătăți atât funcționarea imunitară, cât și simptomele psihiatrice. S-au concentrat pe pacienți cu tulburare bipolară și istoric de spitalizare din pricina maniei — din moment ce, așa cum am văzut, mulți pacienți cu depresie bipolară au prezentat niveluri ridicate de citokine inflamatorii în timpul episoadelor maniacale. Pacienții cu tulburare bipolară care au luat probiotic împreună cu medicamentele lor obișnuite timp de șase săptămâni, au prezentat cu 75% mai puțin risc de internare pentru episod maniacal, în comparație cu cei care nu au luat probiotic.[15]

Acest rezultat s-ar putea explica prin influența dramatică a semnalizării microbiomului intestinal asupra activității microgliei în creier. Când microbiomul intestinal este provocat de modificări din mediu — stres, accidente, dietă săracă în nutrienți, dietă bazată pe alimente procesate — celulele imunitare din intestine interacționează cu macrofagele care pot emite citokine inflamatorii, fapt care va duce la prezența unor niveluri crescute de substanțe pro-inflamatorii pe autostrada creier-imunitate.[16] Ca răspuns, microgliile din creier vor spori în dimensiuni și număr, ceea ce va duce la mai multe toaletări sinaptice.[17] Când microbiomul intestinal este compus dintr-o populație

de bacterii mai puțin inflamatorii, microglia poate deveni la rândul său mai puțin inflamatoare.

Cele două creiere — creierul din cap, cu sistemul său nervos central, și „creierul secundar", cel din intestine — vorbesc, se ceartă, negociază, trimit și decodifică mesaje neîncetat, ca într-o conversație nesfârșită în cod morse. Iar mesajele odată ajunse la destinație, fie vor calma, fie vor activa microgliile să facă și mai multe stricăciuni.

Prin post, putem antrena o oarecare abilitate de influențare a microgliei și de întoarcere a micuților celule din partea întunecată, în partea luminoasă a funcționării cerebrale.

Dacă microbiomul nostru (în termenii cei mai simpli) joacă un rol semnificativ în influențarea microgliei în sensul reparării sau degajării sinapselor, atunci dieta prin post, care influențează în mod direct microbiomul intestinal și într-o direcție pozitivă microglia, pare o abordare de succes.

Studiu de caz

Din moment ce ProLon este un program medical dietetic, compania înființată de Longo, L-Nutra le cere pacienților precum Lila să completeze o fișă medicală completă, care va fi apoi predată unei asistente. Pacienții care se află într-o formă de sănătate excelentă vor putea achiziționa trusa dietetică direct de pe adresa web a companiei[64].

Pacienții care nu se află într-o stare de sănătate excelentă vor avea nevoie de prescripție medicală. Dintr-un motiv cât se poate de serios. „Vrem să așteptăm rezultatele mai multor teste clinice înainte de a recomanda dieta care imită postul pacienților cu tulburări autoimune", spune Longo.

Lila și-a contactat medicul de familie. Acesta i-a cerut un timp pentru investigații, după care a revenit și i-a spus că este de acord ca ea să încerce programul dietei, după ce a analizat ce alimente propune aceasta. A intrat pe adresa web a companiei și i-a scris Lilei o prescripție pentru dieta care imită postul. Dar i-a spus că are două condiții. Lila să țină dieta în timpul săptămânii, așa încât dacă apar probleme — dureri abdominale, diaree, stare de leșin, amețeală — să-l poată contacta imediat. Și să se oprească de îndată dacă apar simptome mai îngrijorătoare — orice iese din graficul normal al

dispoziției.

Ținând cont de faptul că suferă atât de tulburări intestinale, cât și de tulburări de natură cerebrală, iar medicul ei i-a dat undă verde, asigurând-o de susținere, Lila e dispusă măcar să încerce[65].

Și-a comandat o trusă și plănuiește să încerce la începutul următoarei săptămâni de cinci zile lucrătoare.

Așadar, iată-ne aici, în bucătăria Lilei, despachetând coletul primit. Pachetul ProLon este realizat cu eleganță, deși oarecum alarmant când vezi că hrana alocată fiecărei zile, separată în cutii albe pe care scrie „Cutia zilnică", vine în pachețele cam de două ori cât cele de iPhone. Rația zilnică e compusă dintr-o combinație a meselor pe bază de plante atent selectate de Longo: împachetate, neperisabile, sărace în calorii, dar dense în nutrimente, sub forma supelor, batoanelor, băuturilor și gustărilor, împreună cu ceaiuri din plante, vitamine și suplimente — toate de consumat după un program.

„Totul e atât de nesofisticat", spune Lila, scoțând din pachet alimentele din cutia pe care scrie Ziua 1. Micul-dejun e compus din nuci macadamia, migdale, cocos și un baton din semințe de in numit L-bar, care trebuie luat împreună cu suplimentele de omega-3 și DHA (acestea din urmă sub formă de pilule). Ceaiul de dimineață nu conține cafeină și are aromă de mentă verde și lămâie. Prânzul este un pachet cu supă de roșii, o mică garnitură de măsline și câțiva biscuiți cu kale. (Măslinele par să constituie un ingredient foarte important al acestei diete — și vorbim, din fericire, despre niște fabuloase măsline cu usturoi, culese din crescătoriile Italiei.) După-amiază, Lila va lua două tablete cu vitamine din pudră de legume, numite NR-1, precum și un al doilea baton L-bar, ca gustare. Cina e o supă minestrone fără gluten și un mic baton din ciocolată, numit Choco Crisp.

„Parcă ar fi o dietă pentru astronauți sau ceva", remarcă amuzată Lila.

Râd. Da, exact așa arată: mâncare de astronauți.

„Dar dacă ajută…", adaugă, ridicând ușor din umeri în timp ce cântărește în palmă batonul de la micul dejun. „Dacă alimentele astea le vor spune microbilor din intestinele mele să le comunice celulelor gliale din creier să se potolească și să se comporte frumos, atunci sigur că vreau să încerc."

Înainte de a începe dieta, Lila își dă singură un test. Se așază la computer și face un test de memorie cu „listă de substantive", similar

cu cel pe care-l primesc pacienții în clinicile de neurologie pentru a le fi testată memoria de scurtă durată. Mă așez lângă ea în timp ce încearcă să memoreze 15 cuvinte, după ce fiecare este afișat pentru câteva secunde pe ecran. După ce au fost afișate toate cuvintele, Lila scrie repede pe o listă tot ce-și amintește. Își amintește cinci cuvinte. Dezamăgită, repetă testul. Patru cuvinte. Din nou. Șase cuvinte.

Ziua 1

Rația din Ziua 1 a programului ProLon e compusă din 1 200 de calorii, oferind mai multe alimente decât restul zilelor din planul de cinci zile. „Sincer, nu e mult mai puțin decât aș fi mâncat într-o zi normală, ori cel puțin asta îmi spun mie“, îmi zice Lila.

Seara, pe la șapte și jumătate, o sun și o întreb, „Simți că ți-e foame?“

„Nu.“

„Vreo diferență, totuși?“

„Mă simt destul de bine alimentată“, răspunde. „E ca o zi normală, serios. Am uitat să iau câinele de la tuns când m-am întors de la muncă. Mi-am amintit abia când am ajuns acasă și nu era aici să mă întâmpine. A trebuit să mă duc înapoi să-l iau.“ Oftează. „O zi normală!“

Ziua 2

În cea de-a doua zi, Lila urmează instrucțiunile din setul ProLon și pregătește un amestec de potasiu brevetat, numit L-drink, cu doi litri și un sfert de apă, din care va bea pe tot parcursul zilei. Setul are o sticlă de apă mare, cu logoul ProLon pe o parte.

„Voi sorbi din asta la toate întâlnirile de azi“, îmi spune. Adăugarea L-drink nu este singura diferență dintre Ziua 1 și Ziua 2. „E și mai puțină mâncare pe galantar azi“, glumește Lila. „Nu mai sunt biscuiții cu kale. Și mi-au plăcut la nebunie! Și nu mai e nici gustarea de după-amiază. Dar vreau să mă țin de program. A trecut o zi, mai sunt patru.“

Echipa ProLon i-a trimis Lilei un e-mail automat explicându-i la ce se

poate aștepta în Ziua 2. Conține și un mic avertisment: multe persoane simt o oarecare oboseală în cea de-a doua zi, așa că relaxați-vă și nu încercați să faceți prea multe. „Oboseala e normală, pentru că organismul începe transformarea. Amintiți-vă să nu vă obosiți excesiv astăzi.“

Predicția pare să fie adevărată în cazul Lilei.

Are două întâlniri pe parcursul zilei: una în biroul ei, iar cea de-a doua, după-amiază în oraș. „Când m-am întors la mașină de la a doua întâlnire, îmi târam picioarele deja“, îmi spune. „Urcam scările de la garaj când am simțit cum mă lovește un val de oboseală ca un tsunami. Abia urcam câte o treaptă. Simțeam cum îmi zvâcnește creierul în cap. Parcă rămăsesem fără sânge în corp. Parcă m-a răpus brusc gripa.“

Dar nu s-a descurajat. „Dacă asta e cel mai nasol la dieta asta, am stomacul puternic.“ Râde. „Ha! Vorba vine!“

„Cina a fost o altă masă minusculă“, îmi spune mai târziu printr-un mesaj. „Dar acum nu-mi doresc decât să mă bag în pat!“

Ziua 3

A doua zi, vorbesc cu Lila prin mesaje.

„La fel ca Ziua 2“, îmi scrie ea. „Obosită! Dar parcă ceva mai puțin ca ieri? M-am culcat la 9 seara și am dormit nouă ore. Nu-mi mai amintesc când am dormit nouă ore!“

„Cum îți merge mintea?“

„Poate că ceva se întâmplă, într-adevăr“, îmi răspunde. „Mă simt mai cu picioarele pe pământ. În priză, cumva. TREAZĂ. Creierul e mai mult sub control, poate. Parcă zumzăie într-un sens pozitiv, nu negativ. Încă nu-mi dau seama.“

Ne înțelegem să vorbim din nou în următoarea zi.

Ziua 4

„Mor de foame!“, îmi scrie Lila la 7 dimineață. „M-am trezit la 4 cu o foame de-mi venea să mănânc perna! Îmi era prea foame ca să mai dorm!“ Apoi adaugă, „Creierul mi-e mai ușor. MAI CLAR.“

O sun seara ca să văd ce face. Abia terminase festinul compus din supă de quinoa reconstituită, cu garnitură de măsline. Îmi face un rezumat al ultimelor 48 de ore. „Eram într-o ședință importantă și deodată mi-am dat seama că puteam vizualiza mai clar o parte dintre elementele mobile ale următoarelor evenimente pe care le planificăm — așa cum nu prea mi s-a mai întâmplat recent.“

După întâlnire, îmi spune Lila, a scos toate cartoanele cu nume pentru gala despre care au discutat, le-a împrăștiat pe masă în sala de ședințe și a rezolvat ceea ce era un adevărat coșmar al poziționărilor, ceva ce dăduse bătăi de cap toată ziua echipei sale — așa încât toți donatorii să se simtă fericiți și apreciați. „Am simțit ceva din cum eram cândva, persoana care vede tiparele și rezolvă probleme pe care alții nu le pot rezolva. Ăsta e motivul pentru care am intrat în domeniu. Îmi place să văd cum se așază piesele de puzzle în așa fel încât toată lumea să fie fericită și lumea să fie influențată pozitiv.“

Ziua 5

Pentru Lila, e ultima zi de dietă care imită postul. Meniul de azi este un baton L-bar dimineață, supă de roșii, biscuiți cu kale și supă minestrone.

„Azi nu-mi mai este chiar așa foame“, spune. „Se adaptează corpul, poate?“

Îmi mai dă niște detalii despre alte schimbări subtile pe care le-a constatat. „Mi-e mai ușor să conduc, de exemplu. De obicei, când ies dintr-un loc de parcare, am probleme să aproximez unde sunt precis poziționate alte mașini în jurul meu și mă tem să nu le lovesc. Am avut foarte multe mici ciocniri în ultimii patru sau cinci ani. Acum, după muncă, am intrat și am ieșit de câteva ori din locuri de parcare în drum spre casă cu diverse treburi și abia după aceea am realizat că am făcut asta mult mai lejer decât înainte. A fost foarte ușor.“

„Mă simt mai conectată cu corpul meu, mai alertă, mai limpede la minte, mai puțin îngrijorată și stresată de ce-o să se întâmple… mai mult eu“, adaugă.

Adevăratul test, îmi spune, va fi în seara zilei următoare, la gala anuală a organizației sale, din D.C., unde va trebui să-și amintească numele tuturor donatorilor și partenerilor acestora, unde le merg copiii la facultate și așa mai departe, astfel încât să poată conversa cu ei într-un mod care să le transmită cât de mult le este apreciată generozitatea.

„Oare va fi greu să mă abțin de la plăcințelele cu crab și șampanie?“, întreabă.

„Nu!“, răspunde tot ea. „Nici măcar nu mă ispitesc acum. În plus, la evenimentele astea nici nu am timp de mâncat și de băut, oricum nu beau, mai mult mă prefac că sorb șampanie. Am nevoie ca toate celulele microgliale să lucreze pentru mine.“

Ziua 6

În cea de-a șasea zi, deși dieta de cinci zile e oficial încheiată, instrucțiunile venite la pachet sugerează un consum mic de alimente. E o zi de tranziție. Își începe ziua cu pâine prăjită, iar la amiază mănâncă o supă, fiind din nou surprinsă să constate că „pur și simplu nu-mi mai este foame“.

Se îmbracă pentru gală, constatând, îmi spune, „că am mai puține depuneri de vârsta a doua în jurul taliei“. Rochia aproape că îi e prea largă, observă în timp ce ea și soțul sunt pe punctul de-a ieși din casă.

Ziua 7

În cea de-a șaptea zi, Lila și cu mine ieșim la o plimbare în parc. A revenit la dieta normală. Tocmai a gătit omletă și pâine prăjită pentru băieții ei și ouă pentru ea.

„Nu mă mai simt așa înfometată cum mă simțeam“, îmi spune. „Oh! Și nici n-am avut nevoie să pun alarma când am gătit! Nu m-am mai temut că o să uit totul pe aragaz, o să pun apă în vasul câinelui și apoi o să ies senină pe ușă, lăsând totul să ardă. Sentimentul de împrăștiere a dispărut cumva. Nu de tot. Încă mă simt repede copleșită când se întâmplă prea multe în jurul meu. Dar se simte că al meu creier a avut parte de curățenie.“

„Cu stomacul cum stai?“, o întreb.

„Poate e doar imaginația mea, dar parcă e mai puțin reactiv,“ răspunde. „Nu mai am așa de multe dureri abdominale. Și mai puține gaze! Ceea ce e foarte bine pentru ședințele mele.“ Râde, apoi își ia un ton mai sobru. „De regulă, mă gândesc mult la stomac pentru că mă deranjează atât de mult. Când gătesc pentru ai mei, e aproape firesc să mă întreb Eu pot mânca asta acum? Am realizat că acum nu mă gândesc la cum se simt intestinele, ceea ce cred că e un semn că nu mai sunt așa deranjate.“

Îi povestesc despre descoperirile recente ale oamenilor de știință japonezi care au cercetat beneficiile postului. Aceștia au descoperit, în cadrul unor studii pe animale, că postul intermitent reduce semnificativ inflamația colonului.[18] Dacă punem cap la cap descoperiri recente din diverse discipline științifice, faptul că Lila are mai puține probleme cu stomacul e o consecință logică. Știm că pacienții cu boala Crohn sunt mai predispuși să sufere modificări sinaptice profunde din creier în timpul crizelor inflamatorii ale colonului, modificări generate de inflamația mediată microglial activată în hipocamp.[19] Ceea ce poate să ducă la și mai multe perturbări cognitive și de dispoziție. Știm și că microbiomul intestinal comunică permanent cu microglia. Deci se poate spune că dieta care imită postul nu o ajută pe Lila doar să-și modifice microbiomul într-un sens pozitiv, ci și, ipotetic, să-și liniștească inflamația colonului și inflamația produsă de microglie în creier.

„Cum a fost la gală?“, o întreb. „Au plecat toți donatorii mulțumiți?“

„În ultima vreme, nu m-am mai bucurat de evenimentele astea; eram prea agitată de ce ar putea să meargă prost“, îmi spune. „Și eram tot timpul așa de… obosită.“ Dar, adaugă imediat, „ieri am simțit din nou vechea mea energie. Mi-am amintit pe loc numele fețelor pe care le-am văzut. Parcă am avut acces deodată la vechi informații din dosarele mele mentale.“ Oftează fericită. „E așa o eliberare să ai o minte limpede.“

„Ai mai avut nevoie de cineva care să-ți sufle numele oamenilor?“, o întreb.

„Nu la fel de mult“, răspunde ea. „I-am spus colegei mele să stea pe aproape, dar nu prea a fost nevoie să intervină.“

Îmi spune că e curioasă ce rezultat va obține la testul de memorie, pe care-l va face mai târziu, după ce ea și soțul său își duc băieții, pe

Liam și Jason, unde trebuie să ajungă.

Pe seară, îmi trimite un mesaj. „Ar trebui să fiu epuizată după ultimele 48 de ore, dar nu sunt. E de la dietă?“

„Ar putea fi!“, îi răspund. „Longo spunea că pacienții au parte de mai multă energie după dietă. Ai făcut testul de memorie?“

„Da! 11 cuvinte!“

„OAU!“, îi răspund.

„Dacă ar exista un medicament care să mă facă să mă simt atât de limpede? De ușoară? De energică? De veselă? Fără efecte adverse, l-aș lua?“, îmi scrie. „Da, L-AȘ LUA!“

Zâmbesc de una singură.

„ÎN PLUS, MI-A DISPĂRUT ȘI MARE PARTE DIN ECZEMĂ“, îmi mai scrie. „La fel și congestia nazală.“ Lila suferă de când o știu de congestie nazală și iritații de piele.

După o jumătate de oră primesc un nou mesaj de la ea: „Jason învață pe de rost un poem de Frost. Eu îl ajut! Mi-am amintit din clasa a 4-a versurile de la «Road Not Taken»!! :)“

Nu pot ști, bineînțeles, cât din ceea ce trăiește Lila se datorează alimentării sinapselor și microbiomului cu populații de celule sănătoase, cât e din energia furnizată de dietă sau dacă există vreun efect placebo auxiliar. Totuși, mi se pare sigur să spunem că, în termeni simpli, până la un punct, microgliile Lilei nu mai acționează la fel asupra sinapselor. Poate că sinapsele ei aprind noi conexiuni neuronale sănătoase, permițându-i să se simtă din nou ea însăși.

60 Nicio abordare dietetică bazată pe post nu ar trebui aplicată fără sfatul și ghidarea medicului. Ținând cont de ratele în creștere vertiginoasă ale tulburărilor alimentare la adolescenți și tineri, este enorm de important să subliniem că nu discutăm despre consumul haotic de alimente.

61 Endocrinologul Jaime Guevara-Aguirre a studiat pentru prima oară această comunitate din Ecuador, ai cărei membri extrem de scunzi nu au receptori pentru hormonul de creștere, fiind diagnosticați cu ceea ce se numește sindromul Laron.

62 Dieta care imită postul este similară cu două alte tipuri de post, dieta cu post intermitent și postul cu restricție de timp, abordări despre care Alan Faden spunea în Capitolul 13 că fac parte dintr-o nouă combinație de metode ce-și propun să ajute creierul vătămat. Programele de post intermitent includ ceea ce se numește programul 5 la 2, în care o persoană consumă cantități nutritive normale cinci zile pe săptămână, iar în două cantități reduse la 500 sau 600 de calorii. Postul cu restricție de timp se referă la postire cu program — persoana poate mânca într-o fereastră de opt ore în timpul zilei, dar nu mai consumă nimic altceva în următoarea fereastră, de șaisprezece ore în cazul ăsta (de la 7 seara, la 11 dimineața, de exemplu).

63 Recent, oamenii de știință de la Universitatea din San Francisco, California, au reușit să creeze ceea ce ei au numit mini-intestin 3D.[14] Au descoperit că receptorii celulelor care învelesc intestinul sunt capabili să recunoască hormonii stresului, cum ar fi adrenalina, atunci când creierul îi trimite în cascadă în corp. Odată ce celulele intestinale au recepționat semnalele hormonale, încep să interacționeze cu fibra nervoasă, producând compuși similari cu cei care apar în creier odată cu aprinderea conexiunilor sinaptice.

64 Dar nu e nevoie să achiziționați un anume program dietetic pentru a vedea dacă o dietă riguroasă prin post are avantaje pozitive pentru sănătate. Cercetările au indicat beneficii de sănătate similare în urma dietelor cu post intermitent pe care oricine le poate încerca acasă (cu supervizarea unui medic). Printre acestea se numără postul intermitent (limitarea aportului caloric la 500 de calorii pe zi pentru două zile nonconsecutive pe săptămână) și dieta cu restricție de timp (consumul liber de alimente într-o fereastră de opt sau zece ore, urmat de o fereastră de pauză de 14 sau 16 ore). Similar, spune Mattson, „consumul limitat la șapte sute de calorii — în alimente sănătoase — pentru cinci zile consecutive lunar, duce la modificări metabolice ce vor avea aceleași efecte benefice asupra sănătății și funcțiilor cognitive“. Puteți întreba medicul de familie dacă în situația voastră de sănătate postul intermitent ar fi binevenit, solicitându-i indicații specifice înainte de începerea oricărui tip de program.

65 Faptul că Lila (sub supravegherea medicului său) a optat pentru dieta DIP nu vrea să încurajeze niciun cititor cu tulburări autoimune sau de altă natură să facă la fel. Ghidul ProLon o spune clar. „ProLon nu se adresează următoarelor categorii: persoanelor diagnosticate și suferind de o afecțiune medicală sau boală; persoanelor care au fost profund slăbite de o boală sau o procedură medicală; persoanelor cu istoric de sincopă (leșin)“ și așa mai departe. Ghidul numește, de asemenea, posibile efecte secundare, cum ar fi leșinul și amețeala, dar

și dureri de coloană. Pacienții trebuie să consulte doctorul înainte de a începe o dietă prin post. La fel ca în cazul altor metode discutate în această carte, aceasta nu pot reprezenta un substitut al consultării, diagnozei și tratamentului medical profesionist. Cereți întotdeauna sfatul medicului de familie sau al altor furnizori calificați de servicii medicale în legătură cu orice întrebare privind probleme medicale sau de tratament medical.

Capitolul 15

Medicina viitorului

Pe măsură ce teoria microglială universală a bolii a început să fie adoptată în lumea științifică, o serie de măsuri de intervenție în calmarea comportamentului supraexcitat al microgliei în creier deja cunoscute au început să fie reevaluate, simultan cu generarea de noi abordări. Stimularea magnetică transcraniană, neurofeedbackul, terapia cu lumină intermitentă de undă gamma, noi protocoale pentru comoții și dietele cu post sunt doar câteva dintre metodele prin care oamenii de știință speră să influențeze microglia și interacțiunile acesteia cu neuronii și sinapsele creierului, pentru a contribui la restaurarea calității vieții pacienților.

Multe tratamente noi care se profilează la orizont promit să ofere o abordare extrem de personalizată pentru pacienți, una care cunoaște teoria microglială universală a bolii și noile informații despre bucla de feedback bidirecțională dintre inflamația din corp și cea din creier, precum și rolul neuroinflamației în tulburările psihiatrice rezistente la tratament. Cercetătorii fac progrese rapide în multiple domenii ce ar putea deschide noi posibilități de intervenție personalizată, ghidate de nivelul specific de neuroinflamație și de alte profiluri genetice.

Unde am putea căuta astfel de speranțe de viitor?

Dincolo de serotonină

Este sigur că dezvoltarea inhibitorilor de recaptare selectivă a serotoninei (SSRI) reprezintă unul dintre cele mai de impact noi tratamente pentru depresie și anxietate din ultima generație. Într-adevăr, teoria microglială universală a bolii aruncă o nouă lumină asupra înțelegerii folosirii antidepresivelor — prima linie a tratamentului depresiei și anxietății azi.

Trei studii publicate în The Lancet și Lancet Psychiatry în aprilie 2018 ne ajută să înțelegem interacțiunea complexă dintre microglie, depresia severă și tratamentul cu antidepresive. În cadrul unui studiu, cercetătorii au analizat datele a 522 de testări clinice, descoperind că 21 dintre antidepresivele obișnuite au o eficiență moderat mai mare decât placebo în tratarea tulburărilor depresive severe la adulți.[1]

(Datele au fost derutante, ținând cont de faptul că într-o serie anterioară de studii azi celebre se descoperise că antidepresivele sunt cu foarte puțin mai eficiente decât pastilele de zahăr în tratarea depresiei.)[662]

Un al doilea studiu a descoperit că parte din motivul succesului moderat al antidepresivelor pare să se datoreze, cu adevărat, comportamentului microgliei. În două grupuri de pacienți cu tulburare depresivă severă, ai cărei membri nu au luat niciodată antidepresive, cei care au suferit de depresie netratată timp de zece ani sau mai mult, au demonstrat niveluri mai mari de activitate microglială, având și cu până la 33% mai multe proteine asociate neurodegenerării și pierderii volumului materiei cenușii în creier, în comparație cu cei care au dezvoltat simptome de depresie mai de curând.[4] Asta le-a sugerat cercetătorilor că microglia produce cu atât mai multe distrugeri în creier, cu cât depresia rămâne mai multă vreme netratată.

Apoi, un al treilea studiu, care a analizat atât cazuri de pacienți care nu au urmat tratament cu antidepresive, cât și cazuri de pacienți care au urmat, a descoperit altceva destul de uimitor.[5] Sporirea în timp a activării microgliei și a neurodegenerării era mai puțin evidentă la pacienții care au luat antidepresive.

Ce aflăm de aici? Nu doar că depresia netratată provoacă mai multe distrugeri în timp neurocircuitelor, ci și că tratamentul cu antidepresive poate ajuta, până la un punct și pe căi pe care încă nu le înțelegem în totalitate, la încetinirea distrugerilor microgliale.

Poate că motivul pentru care antidepresivele au adesea nevoie de două până la trei săptămâni pentru „a-și face treaba“ și a-i ajuta pe unii pacienți e că tot atât îi ia microgliei să se retragă și să permită creșterea noilor neuroni, producerea neurogenezei și aprinderea și conectarea neuronilor în noi conexiuni sinaptice[67].

Cu toate acestea, știm că nivelul la care reușesc antidepresivele să reducă depresia este insuficient pentru a ajuta atât de mulți suferinzi să găsească ușurarea pe care o caută. Mai mult de o treime din cele aproximativ 300 de milioane de persoane care suferă de tulburări depresive majore în toată lumea nu răspund la niciun tip de tratament. Iar la o parte dintre cei care răspund, medicația nu mai funcționează după o vreme.[6]

E posibil ca antidepresivele, care pot ajuta la combaterea neuroinflamației până la un punct, să fie niște găleți insuficiente cu apă pentru stingerea microgliei intrată complet pe modul

inflamatoriu.[7] (Iar creșterea dozelor crește riscul unor efecte secundare periculoase.) E posibil ca acesta să fie un factor explicativ pentru numărul atât de scăzut de pacienți care iau tratament antidepresiv și se bucură de o remisiune completă și de lungă durată.

*

La toate acestea trebuie să adăugăm și faptul că premisa de la care pleacă SSRI, cum că persoanele precum Katie și Heather suferă de dezechilibre ale unor anumite substanțe neurochimice, nu ia în calcul rolul pe care microglia îl joacă în cadrul sănătății cerebrale. Neurotransmițătorii, inclusiv serotonina, dopamina, acetilcolina, GABA, epinefrina, norepinefrina și glutamatul, se leagă de receptorii neuronilor, influențând profund transmiterea mesajelor prin sinapse. Atunci când ratele acestor substanțe sunt alterate, în timp, circuitele creierului ajung să nu mai funcționeze optim, putând să apară simptome de depresie, demență, schizofrenie, tremur parkinsonian, anxietate sau tulburare obsesiv-compulsivă.

Însă nici ideea că dezechilibrele neurotransmițătorilor sunt principalul motor în tulburările psihiatrice nu e lipsită de probleme.

În primul rând, deși e adevărat că unele persoane cu depresie prezintă un nivel scăzut al serotoninei și altor neurotransmițători, în multe alte cazuri lucrurile nu stau așa. Există și persoane care prezintă niveluri anormal de mari ale serotoninei. Neurotransmițătorii poate că sunt disfuncționali, dar dezechilibrele chimice rezultate de aici sunt diferite de la individ la individ. Și asta pentru că dezechilibrele neurochimice nu sunt prin ele însele cauza bolilor, ci mai curând semnul unei probleme de fundal mai ample.

Teoria microglială universală a bolii ne spune că atunci când microglia și sistemul imunitar al creierului simt stres dezlănțuit, traumă, infecții, boală, toxine, ori când primesc semnale inflamatorii din direcția dezechilibrului microbian din intestine, acestea se metamorfozează din salvatori ai creierului în călăi ai acestuia, începând eliberarea de citokine toxice. Aceste acțiuni alterează disponibilitatea neurotransmițătorilor și a factorilor de creștere, care modifică transmisia semnalelor între neuroni. Odată cu reducerea capacității creierului de a sintetiza chimicalele, apar deficite neuronale ce dăunează dispoziției, somnului, energiei, concentrării și cogniției.[9]

O microglie fericită, pe de altă parte, contribuie la hrănirea și susținerea neuronilor și sinapselor, ajutând prin asta la împrospătarea neurotransmițătorilor și la menținerea lor la niveluri sănătoase.

Tulburările minții sunt în primul și în primul rând tulburări de natură imunitară ce reflectă alterări ale sănătății imunitare de bază a creierului.

Cu siguranță că acesta este motivul pentru care teoria serotoninică a tulburării mentale nu s-a ridicat la înălțimea speranțelor investite inițial în ea: dezechilibrele chimice nu sunt rădăcina problemei, ci un simptom al acesteia.

Putem privi lucrurile în următorul fel: microgliile sunt grădinarii permanenți ai sănătății creierului. Dețin abilitatea de-a porni și opri multe dintre funcțiile genelor, în funcție de semnalele pe care microgliile le primesc din mediu.

La rândul lor, genele determină nivelul diferitelor neurochimicale din creier. Microgliile controlează genele cam așa cum controlează un grădinar diferite jgheaburi și furtunuri. Grădinarul poate crește fluxul de apă sau poate pune cepul pentru a-l diminua aproape complet. Eficiența cu care călătoresc substanțele chimice în creier determină înflorirea sau uscarea sinapselor. Doar că există foarte multe jgheaburi, iar noi nu știm cum să intervenim atât de precis încât să le pornim exact atât cât trebuie pe toate într-un caz particular.

Dacă, în loc de asta, menținem microgliile într-o stare de homeostază sănătoasă, sau dacă le repornim pentru a le împinge într-o stare sănătoasă, atunci putem contribui la reglarea jgheaburilor la capacitatea potrivită pentru a menține echilibru neurochimic și a hrăni sinapse sănătoase.

Din acest motiv, mulți oameni de știință propun astăzi ca tulburările de dispoziție și cogniție să nu mai fie percepute ca tulburări ale neurotransmițătorilor, ci ca o boală a microgliilor și sistemului imunitar — sau ceea ce biologii specializați în glie numesc acum microgliopatie.

Deloc surprinzător, cercetătorii se întrec în a dezvolta o nouă generație de antidepresive, ceva ce am putea numi antidepresive 2.0, cu ajutorul cărora speră să întrerupă activitatea microglială.

Multe dintre aceste noi medicamente de ultimă generație sunt cu precădere concepute fie să inhibe microglia hiperactivă, fie să o stimuleze pe cea reprimată. De exemplu, știm că în anumite tulburări

neuropsihiatrice, microglia devine rotundă, supradimensionată și activată, începând să secrete compuși ce vor orchestra un răspuns inflamatoriu disproporționat. Dar în alte cazuri, un număr prea mare de microglii mor, iar celulele care rămân se fac mici și bolnăvicioase.[10]

Expusă factorilor de stres din mediu, microglia face foarte multe lucruri, în diferite momente, ceea ce înseamnă că produsele farmaceutice care vizează microgliopatia cu siguranță nu vor fi aceleași pentru toți, ci vor trebui administrate de o manieră personalizată și precisă din punct de vedere medical, prin strategii terapeutice gândite de la individ la individ[68].

Pe măsură ce explorările acestei noi clase de produse farmaceutice avansează, va trebui să înaintăm cu maximum de precauție. Pe tot parcursul istoriei medicinei, medicamentele de ultimă generație au apărut întotdeauna cu un preț: efecte secundare foarte serioase la unii pacienți. Și de prea multe ori informațiile despre aceste efecte secundare periculoase au ieșit la suprafață abia la decenii după intrarea medicamentului pe piață. Testările clinice vor trebui repetate și reproduse pentru o perioadă lungă de timp și pe populații mari, înainte ca medicamentele pentru microglii să poată fi considerate sigure și introduse în practica clinică.

Terapiile care vizează genele

De vreme ce microgliile dețin abilitatea de a porni și opri funcții ale genelor, acțiunile lor pot afecta dramatic probabilitatea oricărui individ de a dezvolta tulburări psihiatrice și neurodegenerative.[11] E logic ca oamenii de știință să-și dorească să poată ținti anumite gene cu expresie abundentă în microglii. Multe dintre traseele moleculare ce duc la depresie, de exemplu, inclusiv răspunsul imunitar al creierului la substanțe secretate de microbiomul intestinal, sunt legate de modificări ale genelor exprimate în microglii, ce fie pornesc, fie închid efecte neuroprotective sau dăunătoare.[12]

În Alzheimer, persoanele cu mutație a genei TREM2, care previne microglia să încercuiască și să curețe plăcile amiloide, sunt, așa cum am văzut, de trei ori mai predispuse să contracteze boala față de restul populației. Dar ce-ar fi dacă am descoperi o cale de a opri în siguranță activarea de către microglii a acestor gene asociate cu boala?[14]

Să ne imaginăm un adolescent care are ceea ce se numește varianta de

genă C48 pe cromozomul 6, gena cea mai asociată cu dezvoltarea schizofreniei și psihozei. Gena predispune creierul să marcheze prea multe sinapse spre a fi consumate, rezultatul fiind distrugerea prea multor sinapse și pierderea unei cantități de materie cenușie prea mari.[15]

Să presupunem că mama acestui adolescent suferă de tulburare bipolară, iar tatăl este abuziv din punct de vedere emoțional; cu alte cuvinte, că mediul familial este punctat de stres cronic imprevizibil. Predispoziția genetică la schizofrenie (de vreme ce poartă varianta genei C48), combinată cu stresul toxic din viața sa vor spori enorm probabilitatea ca microgliile să activeze orice genă specifică schizofreniei a moștenit, inclusiv C48, precum și toate comutatoarele epigenetice specifice stresului. Ambele modificări ale microgliei pot pune în funcțiune toaletarea excesivă a sinapselor, făcând loc dezvoltării schizofreniei și altor psihoze.

Investigarea posibilității de a identifica o metodă precisă de activare sau suprimare a genelor specific microgliale asociate cu boala și de modulare a epigenomului într-un astfel de caz de pacient — similar cu ceea ce se reușește acum prin imunoterapiile ce vizează genele pentru a trata cancerul în corp — reprezintă astăzi un teritoriu foarte ofertant pentru cercetători.

Din nou, mai avem un drum lung de parcurs. Cercetătorii abia încep aceste explorări și vom avea parte de multe încercări și erori, cu atât mai mult cu cât încă nu știm când e indicat să accentuăm forma și funcțiile microgliei și când să le diminuăm.

Imunoterapii cerebrale

Unele laboratoare lucrează la dezvoltarea unor medicamente pentru tulburările neuropsihiatrice care să abată focusarea de la acțiunile specifice ale microgliei în creier, pentru a ținti direct sistemul imunitar al corpului și implicit neuroinflamația subiacentă ce precedă și acompaniază modificările neurotransmițătorilor și sănătatea creierului.[16] Speranța este să se poată utiliza fără riscuri antiinflamatoarele pentru a accesa sistemul imunitar al creierului cam în același fel în care tratăm inflamația fizică din corp.

Ultimii cinci ani de cercetare în domeniul imunității cerebrale ne spun că funcțiile sistemelor imunitare ale corpului și creierului funcționează în tandem. Așa cum am văzut deja, pacienții cu tulburări psihiatrice

prezintă adesea atât niveluri ridicate ale biomarkerilor inflamatorii din corp, cât și niveluri ridicate de activitate microglială anormală în creier. Iar atâta timp cât există declanșatori inflamatorii permanenți — fie traumă emoțională, fie infecție — nivelul citokinelor inflamatorii din creier va continua să provoace microgliile la comportament excesiv, ducând la crearea unui dezechilibru al neurotransmițătorilor și la neuroinflamație galopantă.[17]

Cercetătorii au arătat că pacienții cu niveluri crescute ale biomarkerilor inflamatorii — inclusiv al factorului de necroză tumorală IL-6 și al proteinei C reactive — sunt mai predispuși la lipsa de răspuns în tratamentul cu antidepresive.[18] Acești pacienți suferă adesea de simptomele și tulburările cele mai complexe: depresie rezistentă la tratament, tulburare bipolară și psihoză. Cercetătorii cred tot mai mult că motivul pentru care acești pacienți sunt rezistenți la tratament și au simptome atât de debilitante este nivelul ridicat de neuroinflamație.

E, așadar, absolut logic ca folosirea unei combinații de antiinflamatoare și antidepresive la pacienții cu tulburări psihiatrice să ducă într-o bună zi la o creștere a proporției indivizilor care răspund la tratament antidepresiv și de stabilizare a dispoziției, ori chiar la o diminuare a numărului celor care au nevoie de astfel de tratamente.[19]

Un studiu publicat în 2017 în Proceedings of the National Academy of Sciences arăta că atunci când pacienți cu artrită reumatoidă primeau medicamentul antiinflamator Remicade (infliximab), aceștia răspundeau prin modificări pozitive chiar înainte ca evaluările clinice să indice o diminuare a activității bolii biologice. Clinicienii numesc asta „zborul“ Remicade. Antiinflamatorul, care acționează prin blocarea citokinei cunoscute ca FNT, a contribuit și la îmbunătățirea dispoziției mentale.[20] Deși medicația anti-FNT nu a funcționat în tratarea depresiei severe la toți pacienții, a contribuit totuși la ușurarea depresiei în cazul pacienților care au prezentat niveluri ridicate de biomarkeri ai inflamației fizice.[21]

Dr. Andrew Miller, director al Programului de Imunologie Comportamentală din cadrul Departamentului de Psihiatrie și Științe Comportamentale al Universității Emory, care, împreună cu dr. Charles Raison a făcut cercetări asupra legăturii evolutive dintre depresie, sistemul imunitar și patogeni (despre care am discutat în Capitolul 7), a descoperit că pacienții cu niveluri ridicate de biomarkeri inflamatorii care sunt rezistenți la tratament cu antidepresive sunt cei care beneficiază cel mai mult de pe urma

infuziilor cu medicamentul anti-FNT infliximab[69].[22]

Un alt medicament folosit împotriva artritei reumatoide, tocilizumab, a demonstrat efecte benefice asupra cogniției, într-un mic studiu pe pacienți cu shizofrenie.[23] În Marea Britanie se desfășoară studii care caută să afle dacă infuzia lunară de medicamente modulatorii folosite împotriva sclerozei multiple ar putea preveni și atacurile microgliei asupra conexiunilor cerebrale, pentru o îmbunătățire a vieții pacienților cu schizofrenie.[24]

Oricum, ne aflăm încă la ani distanță de disponibilitatea acestor medicamente de precizie în cabinetele psihiatrilor, precum și de cunoașterea a ceea ce reprezintă ideal versus ce reprezintă nivel de boală al biomarkerilor inflamatorii în cadrul tulburărilor de natură cerebrală, sau cum să determinăm cu acuratețe ce rol joacă inflamația fizică într-o boală psihiatrică. Mai este încă nevoie de multe teste clinice înainte de a înțelege mai clar cum să testăm sângele pacienților în cadru clinic, pentru a determina nivelul citokinelor inflamatorii în conjuncție cu severitatea simptomelor depresive și, potențial, a prescrie tratament antiinflamatoriu adecvat.[26]

Imunoterapiile par, de asemenea, să prezinte oarece promisiuni în privința Alzheimerului. S-a descoperit recent că medicamentul de imunoterapie numit Aducanumab a ajutat la comutarea microgliilor de pe modul distructiv pe modul „auxiliar fericit“, în care acestea au început să devoreze toxinele creierului, inclusiv plăcile de depuneri amiloide asociate cu boala Alzheimer: 165 de pacienți care au primit lunar infuzii cu Aducanumab timp de un an au înregistrat reduceri ale plăcilor amiloide, în comparație cu un grup de pacienți care au primit tratament placebo.[27] Imunoterapia pare să încetinească evoluția bolii la acești pacienți.

Dar medicamentul a fost departe de perfecțiune: un număr de pacienți s-au retras din studiu din pricina unor efecte secundare destul de serioase. La unii dintre ei, medicamentul a provocat acumulare de lichid la creier, iar la alții chiar sângerare cerebrală.

Din nou, trebuie să fim extrem de precauți cu noile medicamente. Blocarea inflamației poate fi complicată. Există inflamație dăunătoare, dar există și inflamație bună, necesară. Avem nevoie de răspuns inflamatoriu pentru a ne păzi de noi amenințări, invadatori și răni.

Alte cercetări examinează efectul adăugării antibioticelor în tratamentul antidepresiv — în conjuncție cu teoria care spune că

atunci când sistemul imunitar e hiperactiv în corp sau creier, e posibil să existe infecții ascunse, de vreme ce inflamația este răspunsul natural al sistemului nostru imunitar la acestea, iar una dintre sarcinile microgliei și ale celulelor imunitare care trimit microgliei semnale de activare este să le îndepărteze cât mai viguros. Testări de dimensiuni reduse ale utilizării unor antibiotice precum minociclina, ceftriaxon și altele, sunt deja în curs.

Tot mai mult, noua noastră înțelegere a creierului ca organ imunitar ne oferă informații suplimentare și despre așa-zisele tulburări-privighetoare — boli evazive, ce arareori au parte de câtă atenție ar merita din partea cercetătorilor deoarece, la fel ca privighetorile, care cântă noaptea, suferințele pacienților sunt foarte rar văzute sau auzite. Includem aici tulburări precum encefalomielita mialgică / sindromul de oboseală cronică (EM/SOC), sindromul de activare a celulelor mastocite (SACM), fibromialgia și altele la fel[70]. Știm, de pildă, că în fibromialgie, microglia hiperactivă elimină mult prea multe citokine FNT, agravând simptomele.[28] Același lucru este valabil în durerile cronice în general. Un numitor comun al acestor tulburări pare să fie neuroinflamația și microglii hipersensibile, ceea ce ne face să credem că procesul căutării unei noi generații de produse farmaceutice, proces care nu mai abordează corpul și mintea ca porți separate de tratament, ci încearcă în schimb să vizeze neuroinflamația și inflamația fizică deopotrivă, ar putea reprezenta o speranță și o promisiune pentru pacienți.[29]

Oricum ar fi, un lucru e clar: odată ce am învățat cum să-i ajutăm mai bine pe pacienți, trebuie să intervenim de timpuriu. Știm că, odată activată și în absența intervenției, microglia poate proiecta o umbră foarte lungă în viața unui pacient. Mulți dintre pacienții cu scleroză multiplă, de exemplu, dezvoltă ulterior demență sau Alzheimer.[30] Pacienții cu fibromialgie au de două ori mai multe șanse să facă demență.[31] Tinerii care se confruntă cu niveluri ridicare de anxietate și depresie și care experimentează oarece dificultăți cognitive și de învățare, sunt cu până la 135% mai predispuși să dezvolte Alzheimer pe măsură ce îmbătrânesc.[32] Șocant, nu-i așa?

Suntem încă departe de a înțelege cum e cel mai bine să modulăm nenumăratele comportamente ale microgliilor — unde și când să le domolim din acțiunea vătămătoare asupra creierului, când să le repornim funcțiile de reparare, ce va funcționa și pentru cine, de ce și când —, dar se fac multe eforturi pentru elucidarea acestor întrebări.

Ar putea cel mai mare nerv din corp să reseteze cea mai mică celulă cerebrală?

Oamenii de știință lucrează, de asemenea, la restartarea sistemului imunitar și a microgliilor prin accesarea celui mai mare nerv din corp, nervul vag. Nervul vag, care este compus de fapt dintr-un număr de nervi diferiți, este numit adesea „nervul hoinar“, deoarece pleacă din trunchiul cerebral (chiar din spatele arterei de pe stânga gâtului, unde verificăm cu două degete pulsul) și străbate întreg torsul, trimițându-și ramificațiile la inimă, plămâni, ficat, sistemul digestiv și splină (un organ imunitar major)[71].

Nervul vag reglează sistemul nervos autonom. Sistemul nervos autonom supraveghează atât sistemul nervos simpatic, responsabil de răspunsul de tip luptă-sau-fugi la stres — creșterea ritmului cardiac, fluturii din stomac, sângele care dă năvală în brațe și picioare, așa încât să poți lupta ori fugi — cât și sistemul nervos parasimpatic, care reglează capacitatea de a te odihni, relaxa și digera, chiar și după un eveniment stresant sau o amenințare percepută ca atare.

Pentru că nervul vag și ramificațiile sale trimit semnale nervoase și imunitare de la creier către toate organele majore, sănătatea și vitalitatea acestuia — ceea ce se numește „tonus vagal“ — contribuie la determinarea calității răspunsului la factori de stres inflamatorii, inclusiv de natură emoțională, infecții, virusuri, accidente — precum și la calitatea răspunsului microgliilor.

Sănătatea tonusului vagal se măsoară (de către medic) prin calcularea diferenței dintre pulsul cardiac și respirație. Când inspiri, pulsul accelerează un pic. Când expiri, încetinește. Cu cât e mai mare diferența dintre pulsul la inspirație și pulsul la expirație, cu atât mai mare este tonusul tău vagal.

La pacienți cu boli precum lupus, artrită reumatoidă, tulburări autoimune tiroidiene, fibromialgie și oboseală cronică, nervul vag prezintă adesea atrofiere foarte serioasă — tonusul vagal e scăzut. Tonusul vagal scăzut este, de asemenea, asociat cu depresie, tulburări de dispoziție, probleme ale inimii, infarctul, deficiența cognitivă și un spectru de alte probleme de sănătate fizică și emoțională.

Tonusul vagal mai ridicat, pe de altă parte, este asociat cu dispoziție mai bună, reziliență la stres, mai puțină anxietate, tensiune arterială scăzută, regularizare a zahărului în sânge, risc scăzut de infarct, boli

autoimune și dureri de cap. Mulți dintre factorii pe care îi asociem cu o stare bună de sănătate.

Însă abia acum douăzeci de ani au început cercetătorii să suspecteze că nervul vag joacă vreun rol în funcționarea sistemului imunitar uman. Primele indicii au apărut la jumătatea anilor 1990, când specialiștii în neuroștiințe de la Universitatea Boulder, Colorado, au observat că atunci când le-au injectat animalelor citokine despre care se știa că provoacă febră, secționându-le totodată nervul vag, animalele nu au mai făcut febră.[33]

La momentul respectiv, doctrina medicală spunea că celulele imunitare nu interacționează cu sistemul nervos, în care includem și nervul vag. Era un mister științific. Ce să aibă de-a face nervul vag cu febra, care ține de domeniul sistemului imunitar?

În 2000, dr. Kevin Tracey, neurolog la Institutul de Cercetări Medicale Feinstein, a încercat să aplice stimulare electrică nervului vag la animale, pentru a vedea dacă asta ar modifica și felul în care nervul vag trimite și primește semnale inflamatorii la și de la creier. A stimulat nervul vag expus al șoarecilor cu impulsuri electrice de o secundă, după care a injectat animalele cu o toxină bacteriană cunoscută ca având rol de stimulare a nivelului citokinei FNT. Normal, injecțiile cu FNT au declanșat inflamație generalizată și febră. Dar după stimularea nervului vag, șoarecii au înregistrat puțină inflamație — producția FNT a fost diminuată cu trei sferturi — ceea ce arată că stimularea nervului vag previne trecerea semnalelor care declanșează inflamație.[34]

Impresia a fost că nervul vag funcționează ca un call-center major sau o bancă de telefoane. Efectiv poate suna creierul ca să-i spună: „Hei, avem o adevărată răzmeriță a inflamației aici, aprindeți una și la etaj“ sau „Totul e bine, nu e nevoie să te agiți, relaxează-te și vezi-ți de ale tale“.

Această relație între creier, sistemul nervos central, nervul vag și sistemul imunitar fizic este acum numită reflex inflamator. Corpul și creierul simt infecție, vătămare de țesut ori inflamație și trimit această informație prin sistemul nervos central, care din reflex va trimite o pleiadă de semnale prin nervul vag către organe, comunicând celulelor imunitare să aprindă mici focuri peste tot. Nervul vag nu doar comunică cu sistemul imunitar — este parte din sistemul imunitar.

Echipa lui Tracey a descoperit recent, într-un foarte restrâns studiu pe

pacienți cu artrită reumatoidă rezistentă la tratament, că stimularea electrică de joasă tensiune a nervului vag prin dispozitive cu implanturi — aprinderi de câte șaizeci de secunde, de până la patru ori pe zi, timp de optzeci și patru de zile — a diminuat producția de FNT și ameliorat durerile artritei.[35] O pacientă, care înainte de studiu abia putea să țină creionul în mână, a fost capabilă după acest tratament să meargă treizeci de kilometri cu bicicleta.

Aparatul de stimulare a nervului vag conține două părți: un mic dispozitiv implantat chirurgical sub piele alături de nervul vag, pe partea stângă a gâtului; și un generator de puls, care conține o baterie și un microprocesor. (Seamănă cu pachetul bateriei care vine împreună cu stimulatorul cardiac.) Ambele sunt conectate printr-un fir subțire din aliaj de platină, similar cu felul în care cutia bateriei stimulatorului cardiac stă aproape de inimă, cu fire care intră în inimă pentru a stimula și corecta ritmul electric al inimii. (Există, totuși, o diferență majoră: stimulatorul cardiac stimulează mușchi, nu nervi.)

Bineînțeles că tratamentul generalizat cu dispozitive-implant de stimulare a nervului vag pentru cele mai multe boli în care nivelul ridicat al inflamației joacă un rol face încă parte din medicina viitorului îndepărtat — și fiind vorba despre un implant, ridică multe îngrijorări legate de siguranța procedurii. Dispozitivele de stimulare a nervului vag sunt folosite de mult în cazurile de epilepsie rezistentă la tratament, dar cu un istoric deloc curat: există sute de decese asociate cu ele.[36] Iar mare parte dintre cercetările asupra stimulării nervului vag au fost făcute pe rozătoare — care, așa cum am aflat de atâtea ori în știință, nu sunt întotdeauna un model bun când vine vorba de aplicarea rezultatelor la modelul uman.[37] Testări pe oameni sunt puține și pe grupuri mici de pacienți care nu au răspuns niciunei abordări anterioare — cu alte cuvinte, pacienți cărora nu le-a mai rămas nimic de încercat. Potrivit cercetătorilor de la Georgia Institute of Technology, în unele cazuri, stimularea nervului vag ar putea să facă opusul a ceea ce ar trebui să facă, escaladând inflamația — cu potențial dăunător în cazurile unor pacienți. Aceștia experimentează cu aplicarea stimulării de joasă intensitate a nervului vag simultan cu injectarea unui inhibitor nervos, pentru a afla dacă ar fi posibil să moduleze potențialele efecte negative ale stimulării nervului.[38]

Totuși, de vreme ce celulele imunitare microgliale sunt afectate de mesaje electrice recepționate de creier, e plauzibil să-ți propui să accesezi cel mai mare nerv din corp, pentru a vedea dacă asta are un impact semnificativ asupra buclei de feedback microglie-corp ce alimentează inflamația în bolile corpului și creierului. O multitudine de studii examinează acum, pe modele animale și în câteva testări

clinice restrânse pe oameni, ipoteza potrivit căreia stimularea nervului vag ar putea contribui la ameliorarea simptomelor și inflamației în colită, boala Crohn, septicemie, diabet, durere cronică, durere pelviană, fibromialgie, dureri de cap, epilepsie, stop cardiac, pierderi de memorie și depresie.[39]

Cercetătorii danezi analizează de asemenea felul în care modificările nesănătoase din microbiom semnalizează creierului prin nervul vag, ceea ce, cred ei, ar putea fi un factor precursor al bolii Parkinson.[40] Dr. Michael VanElzakker, cercetător la Harvard, investighează posibilitatea ca, de fiecare dată când sistemul imunitar simte infecție periferică, nervul vag să detecteze semnale inflamatorii și, acționând ca un intermediar imunitar al creierului, să trimită microgliei semnale de inițiere a simptomelor oboselii, depresiei și comportamentului de boală — simptome care se suprapun peste sindromul oboselii cronice. De exemplu, atunci când nervul vag detectează prezența unor populații microbiene nesănătoase în intestine, îi pasează informația microgliei, care va declanșa neuroinflamația.[41] VanElzakker investighează, de asemenea, posibilitatea ca patogenii infecțioși de rang scăzut și virusurile, inclusiv cele care provoacă Epstein-Barr și boala Lyme, să se ascundă în încâlcitura de nervi cranieni bidirecționali care compun nervul vag, provocând continuu microglia și sistemul imunitar periferic să se agite și să producă simptome de disconfort. El crede că atunci când nervul vag în sine este infectat de vreun virus sau bacterie, celulele imunitare ale corpului vor fi provocate să declanșeze un răspuns în oglindă în creier, activând microglia să bombardeze creierul cu citokine inflamatorii, în ceea ce VanElzakker numește „un semnal exagerat și incontrolabil de comportament de boală“.[42]

E ca și cum, odată ce se înfiripă acest dialog facilitat de nervul vag, corpul și creierul s-ar așeza la linia de start cu motoarele inflamației turate, așteptând să cadă steguleț roșu. Întrebarea este dacă stimularea nervului vag poate încetini în siguranță motoarele.

Halucinogenele

Da, ați citit bine. Ketamina halucinogenă este folosită de multă vreme ca anestezic în spitale, centre de arși și cabinete veterinare. În doze foarte mici, ketamina pare să aibă tot mai mult potențialul de a produce un efect antidepresiv puternic, datorită felului în care inhibă abilitatea microgliei de a elibera citokine toxice, inflamatorii în creier,

favorizând așadar neurogeneza și creșterea sinapselor.[43] Deși aceste descoperiri microgliene au fost realizate în studii pe animale, eficiența tratamentului cu doze ușoare de ketamină, livrate intravenos, este confirmată de teste clinice recente pe oameni.[44]

Ketamina pare să confere efecte antiinflamatorii și antidepresive prin modificarea comportamentului microgliei în direcția unor schimbări ale nivelului neurotransmițătorului glutamat care, la rândul său, va contribui la restaurarea și activarea sinapselor și circuitelor.

Dr. Susannah Tye, fost director al Laboratorului de neuroștiințe translaționale la Clinica Mayo, astăzi lider de grup al Laboratorului de Neuromodulație Funcțională și Terapeutici Inovative de la Queensland Brain Institute din Australia, a co-fondat recent un grup de lucru între spitalele din Statele Unite, cu scopul de a se concentra asupra îmbunătățirii tratamentelor depresiei.[45] Acest consorțiu, cunoscut drept Treatment Resistant Depression Task Group — membru al Rețelei Naționale a Centrelor pentru Depresie — a lansat recent o testare a biomarkerilor în mai multe centre, cunoscută ca studiul Bio-K, pentru a observa eficacitatea ketaminei în depresia rezistentă la tratament și în tulburarea bipolară. Spitalele din acest consorțiu, printre care se numără Clinica Mayo, Universitatea din Michigan și Johns Hopkins, investighează posibilitatea ca tratamentul cu ketamină să le fie benefic pacienților cu nivel ridicat de biomarkeri inflamatorii în sânge.[46] Biomarkerii pentru inflamație sunt testați înainte ca pacientul să primească trei infuzii cu doze mici de ketamină intravenos. După fiecare tratament, pacienții sunt evaluați pentru modificări ale simptomelor depresive, motivației și energiei, împreună cu modificări ale biomarkerilor din sânge. Determinarea eficienței unui posibil tratament cu ketamină în baza citirii biomarkerilor pacienților, spune Tye, este o muncă „ce ne conduce către noua medicină, individualizată, a tulburărilor psihiatrice“. Pe măsură ce se adună cercetările și dovezile, devine tot mai clar, crede ea, „că pacienții cu niveluri ridicate de inflamație vor fi direcționați spre tratamente ce pot viza în mod direct această patofiziologie — tratamente cum ar fi cel cu ketamină și alți agenți antiinflamatorii emergenți“. Până acum, studiile sunt de mici dimensiuni, însă promițătoare.

După cum afirmă Tye, se speră că „munca pe care cercetătorii o fac pentru înțelegerea rolului microgliei și inflamației în tratarea tulburărilor psihiatrice se va traduce și în domeniul psihiatriei și practicii clinice“. În momentul ăsta, adaugă ea, „medicul sau psihiatrul obișnuiți s-ar putea să nu fie conștienți de faptul că inflamația generală poate afecta rezultatul tratamentului. Un psihiatru

ar putea să pună în trei cazuri diferite diagnosticul de tulburare depresivă severă, la pacienți care ar putea avea profiluri fizice foarte diferite. Dacă țintim tratamentul la fel în toate cele trei cazuri, nu vom viza patologia corectă". Ea este de părere că „ne orientăm prea mult după eticheta tulburării și prea puțin după biologia pacientului".

„Felul în care înțelegem microglia și neuroinflamația în funcțiile cerebrale de bază și în tulburările psihiatrice se îmbunătățește an după an — e o nouă frontieră a medicinei", adaugă Tye. „Dispunem acum de cunoașterea de bază pentru a începe să modificăm felul în care ne tratăm pacienții. Suntem mai aproape ca oricând. Dar asta înseamnă că psihiatria trebuie să îmbrățișeze rapid cunoașterea tot mai amplă a domeniului neuroștiințelor și rolul pe care această mică celulă cerebrală îl joacă în funcționarea sănătoasă a creierului și în tulburările de natură psihiatrică."

Unii medici nici nu mai așteaptă definitivarea rezultatelor testelor clinice și prescriu deja mici doze intravenoase de ketamină în scopuri terapeutice, declarând rate de succes de până la 75% la pacienții la care antidepresivele, stabilizatorii de dispoziție, stimularea magnetică transcraniană, terapiile cognitiv-comportamentale și alte tipuri de tratament au eșuat.[47]

Fostul director al National Institute of Mental Health, Thomas Insel, a mers atât de departe încât să afirme că „date recente sugerează că, aplicată intravenos ketamina ar putea fi cea mai importantă descoperire în tratamentul cu antidepresive din ultimele decenii".[48] În cazurile în care funcționează, ketamina nu are nevoie de săptămâni pentru a oferi o eliberare pacienților, aceștia raportând o modificare pozitivă în percepția lor asupra lumii la minute sau ore după administrare.

Însă există și dezavantaje majore. Ketamina (în doze mult mai mari) este cunoscută și sub denumirile de drog recreațional, Special K, și chiar de drog al violului, întrucât poate lăsa rapid o persoană în stare de imobilitate. Este, așadar, o substanță foarte controlată, care poate fi administrată în siguranță doar în cabinetul medical. Și, cu toate că dozele foarte mici din infuziile aplicate pacienților cu depresie severă nu au dus la adicție sau declin cognitiv, probleme raportate la persoanele care fac abuz de doze mari de ketamină în context recreațional, la unii pacienți chiar și tratamentul cu doze mici a facilitat disocieri, experiențe de visare lucidă și halucinații[72]. Nu e surprinzător, știind că aproximativ jumătate dintre pacienții care primesc doze mari de ketamină ca anestezic în mediul spitalicesc experimentează aceste tipuri de „fenomene de emergență" —

simptome ce apar pe măsură ce pacientul iese din anestezie și revine la conștientizare — ce le pot imita pe cele ale psihozei[73].

Tratamentul cu ketamină este și prohibitiv de scump. În prezent, presupune trei injecții pe săptămână sub supravegherea medicului în cabinet, a câte 500 de dolari fiecare, adesea chiar mai mult. Costurile se pot diminua pe parcursul tratamentului, întrucât unii pacienți au declarat că, în timp, efectele dozelor țin mai mult, ajungând să poată aștepta săptămâni sau chiar luni între infuzii.[50]

În plus, se găsesc greu doctori care să administreze ketamină. Parțial, asta se întâmplă deoarece medicii care sunt cei mai familiarizați cu administrarea ketaminei sunt anesteziștii, care nu prea au cum să trateze pacienți psihiatrici. Pe de altă parte, psihiatrii, bine școliți în prescrierea de produse farmaceutice pentru combaterea posibilelor dezechilibrele ale neurotransmițătorilor despre care ei cred că se produc în orice creier, au puține șanse să le poată aplica pacienților lor tratamente intravenoase prea curând.

În timpul ăsta, mulți pacienți care au apelat la tratamente neoficiale pentru depresie cu infuzii cu doze scăzute de ketamină au raportat recuperare chiar și din cazuri intratabile de depresie, tulburare bipolară, anxietate, PTSD și tulburare obsesiv-compulsivă. Mulți au declarat nu doar că medicamentul le ușurează rapid angoasa mentală, ci și că-i ajută să se simtă mai conectați cu ceilalți și cu lumea din jurul lor. (Poate doar un efect psihedelic de tipul „suntem una cu universul“.)[74]

O altă substanță halucinogenă, psilocibina, cunoscută și ca ciuperca magică, este studiată în testări clinice, cu rezultate ce par să amelioreze simptomele depresiei și anxietății la pacienții cu cancer în stadiu terminal.[52] Nu știm încă cum sau de ce funcționează, dar psilocibina pare să întrerupă ruminația negativă îndreptată spre sine, o marcă distinctivă a depresiei și anxietății, ajutându-i pe pacienți să experimenteze un sentiment mai mistic al lumii, într-o manieră care eliberează din presiunea mentală implicată în tratamentul cancerelor.

Alte investigații vizează o fiertură pe care nativii sud-americani o folosesc de secole, ayahuasca, făcută dintr-o plantă despre care se știe că promovează neurogeneză la nivelul creierului, ceea ce sugerează totodată că microgliile toxice bat în retragere. Se fac studii care să determine dacă ayahuasca poate aduce vreun beneficiu pacienților cu depresie.[53]

Un efect însemnat al combinării

Așa cum boala oricărui individ este multifactorială, și recuperarea este. Ca în cele mai multe povești de succes despre vindecare, recuperarea se va produce când indivizii vor aplica abordarea combinativă, utilizând un amestec de metode noi și în curs de confirmare de dobândire a unei sănătăți neuroimunitare mai bune. Pacientul „A“ ar putea fi ajutat într-o zi de combinarea ketaminei cu dieta care imită postul. Pacientul „B“ ar putea beneficia mai mult de pe urma combinării imunoterapiei cu stimularea magnetică transcraniană. Toate acestea pot fi aplicate în conjuncție cu antidepresivele, în paralel cu monitorizarea nivelurilor de neuroinflamație.

Odată ce toate aceste abordări vor fi aplicate într-o manieră sigură, larg disponibilă, acoperită prin asigurare și rezonabilă, atunci vom putea începe să vedem ce anume funcționează cel mai bine, la care populație, ce vârstă, ce genotipuri și pentru ce tulburări. Poate că atunci oamenii de știință se vor putea duce un pas mai departe, pentru a studia ce combinații de abordări creează cele mai puternice efecte paliative.

Așa arată știința în mișcare, iar vestea bună e că domeniul se mișcă incredibil de repede. Suntem pe cale să intrăm într-o nouă epocă, una în care nu vom înlocui abordări terapeutice de durată și extraordinar de importante, cum sunt psihoterapia, terapia cognitiv-comportamentală, meditația mindfulness, intervențiile de conștientizare a traumei, generația actuală de antidepresive și alte intervenții care încurajează modificările neuroplastice, ci vom adăuga acestora noi abordări ce se sprijină pe forța microgliilor de a recalibra sănătatea de bază a oricărui creier pe parcursul vieții. Perceperea creierului ca organ imunitar unic nu neagă abordările curente de alinare a suferinței umane, ci mai degrabă ne oferă perspective asupra unui nou set de potențiale instrumente, într-o vreme în care există atât de multă nevoie de vindecare.

66 Ca o paralelă interesantă, tot mai des, așa-numitul efect placebo este privit ca mai mult decât un simplu fenomen în care oamenii se simt mai bine după ce primesc tratamente false (dă-i unui pacient o pastilă din zahăr și durerea de cap dispare inexplicabil).[3] Ted Kaptchuk, director al Harvard Medical School's Program in Placebo Studies and the Therapeutic Encounter, a arătat că efectul placebo apare ca răspuns biologic la grija arătată de un medic sau vindecător,

acesta sporind direct proporțional cu calitatea și cantitatea relației pacient-vindecător. Colega lui Kaptchuk, dr. Kathryn Hall, biolog molecular la Harvard, a descoperit că persoanele cu un anumit subtip genetic sunt mai predispuse să experimenteze un efect de vindecare pronunțat ca răspuns la actele de îngrijire ale practicianului. Gena care o interesează pe Hall este cunoscută ca rs4680 și guvernează producerea enzimei care, într-o serie de procese complexe, afectează nivelul unor substanțe din creier, printre care și dopamina. Folosind scanări IRMf, oamenii de știință au văzut cum regiunile cerebrale asociate cu un răspuns înalt la vindecare se aprind mai mult în timpul întâlnirilor paliative în creierul persoanelor care dețin acest subtip genetic specific, rs4680. Ce vor să spună descoperirile e că efectele psihologice ale placebo și cele fizice ale medicației ar putea influența vindecarea pe același traseu biochimic. Acest traseu, cu probabilitate mai mare de activare la anumiți indivizi în timpul întâlnirilor medicale, produce semnale de vindecare foarte puternice ce se transformă în procese biologice de vindecare în minte și corp.

67 Un studiu pe animale a descoperit că, după doar câteva săptămâni de stres cronic imprevizibil, microglia se poate deregla și pot apărea simptome de depresie.[8] Introducerea antidepresivelor i-a ajutat pe cercetători să blocheze această activare microgliană indusă de stres.

68 În studiile pe animale, toate semnele depresiei dispar după ce sunt reintroduse în creier microglii sănătoase.[13] Desigur, rezultatele nu se aplică la oameni, dar subliniază cât de mult contează ca microgliile din creier să fie sănătoase.

69 Miller lucrează la conceperea unor modele de testare clinică mai inteligentă, în care pacienții ce prezintă niveluri ridicate de biomarkeri inflamatori, inclusiv CRP, sunt selectați pentru incluziune, din moment ce pacienții cu depresie sau anxietate care dețin niveluri ridicate de biomarkeri inflamatori ar putea fi mai predispuși să răspundă tratamentului cu antiinflamatoare. Miller lucrează și la stabilirea cu mai multă precizie a tipurilor de pacienți psihiatrici care vor beneficia cel mai mult de antidepresive pe bază de dopamină și a celor care vor beneficia de antidepresive pe bază de serotonină, în funcție de nivelul CRP din sânge.[25] Potrivit lui Miller, „inflamația are asupra dopaminei un efect ce duce la apariția unor simptome asociate inflamației, inclusiv anhedonia. Pentru acești pacienți, medicamentele care vizează dopamina ar putea fi o soluție de terapie antidepresivă mai bună“.

70 Acest termen a fost creat de regizoarea și activista în probleme de sănătate ME/CFS, Jennifer Brea, autoarea filmului Unrest.

71 Anatomistul grec Galen, medic proeminent în Imperiul Roman al secolului al II-lea, a fost cel care a desenat pentru întâia oară traseul nervului vag, de la creier, la inimă și alte organe.

72 Pacienții cu depresie sau depresie bipolară cu istoric de psihoză pot experimenta senzații de disociere mai acute în cele patruzeci de minute cât durează aplicarea unei infuzii. Totuși, studii restrânse recente au arătat că simptomele se îmbunătățesc după tratament.

73 Interesant, pacienții care experimentează „fenomene de emergență“ după ce le este administrată ketamină ca anestezic în mediul spitalicesc, ar putea să aibă mai multe șanse de-a deține în receptorii neurotransmițătorului glutamat genotipuri asociate și cu ADHD, epilepsie și schizofrenie (ceea ce nu vrea să spună că persoanele respective și suferă de aceste tulburări).[49]

74 FDA a aprobat în 2019 folosirea unui spray nazal făcut dintr-un derivat de ketamină, esketamină, la pacienți cu depresie rezistentă la tratament.[51] Dar există îngrijorări: doar prima lună de tratament ar putea fi mai scumpă decât tratamentele intravenoase. La fel ca infuziile intravenoase, spray-ul nazal poate cauza senzații de extracorporalitate și halucinații, prezentând și potențial de abuz. Din aceste motive, și acesta trebuie administrat în cabinetul medical, iar pacienții trebuie ținuți sub observație șapte ore după administrare. Și, cum medicamentul este nou, încă nu cunoaștem care-i sunt eficacitatea pe termen lung și potențialele riscuri.

Capitolul 16

O analiză finală

Încă din perioada Iluminismului, mare parte din ceea ce au presupus oamenii de știință, clinicienii și pacienții că ar fi adevărat despre intersecția dintre creier, sistemul imunitar al corpului și suferința umană, s-a bazat pe presupoziția veche de secole că mecanismele minții sunt complet divorțate de cele ale corpului. Descartes a propus pentru prima oară acest concept, cunoscut drept dualism minte-corp, în secolul al XVII-lea, iar dogma medicală care a decurs de aici, conform căreia mintea și corpul funcționează ca entități separate, a pătruns felul în care cântărim și abordăm tulburările minții umane, până în secolul XXI.

Ne-am obișnuit atât de mult să gândim funcționarea minții și a corpului într-o manieră biserică-stat, încât atunci când ceva nu merge cum trebuie în felul în care ne gestionăm dispoziția, în felul calm sau exploziv în care reacționăm la lumea din jur, sau în cât de energic ne raportăm la viață, ne gândim în primul rând la starea noastră de bine mintală sau emoțională. Putem ajunge, la fel ca Heather, Katie și Lila, să ne judecăm aspru pentru depresia sau stările noastre anxioase înrădăcinate, pentru că uităm, că nu ne bucurăm, împletind dezamăgirea față de starea noastră mentală într-o dezamăgire sistemică față de cine suntem. Iar asta ne poate rescrie sentimentul sinelui până în punctul în care începem să simțim că suntem cineva foarte diferit de cine obișnuiam să fim și complet diferit de cine ne-am propus să fim.

Însă acum, înțelegând că creierul este un organ senzitiv imunitar, mereu la pândă după posibile noi amenințări, și că nenumărații declanșatori ai imunității pot modifica încet obiceiurile celulelor microgliale din creier, așa încât acestea să remodeleze în căi optimale sinapsele, la fel cum declanșatorii de mediu pot altera obiceiurile celulelor imunitare din corp, putem depăși această schismă veche de trei sute de ani a viziunii noastre de bază asupra sănătății mintale.

După cum spunea recent Jony Kipnis, de la Universitatea din Virginia, „avem cinci simțuri definite — miros, atingere, gust, văz și auz“. Simțul proprioceptiv, adică poziționarea corpului nostru în spațiu, este considerat adesea cel de-al șaselea simț. Al șaselea simț „îi comunică creierului informații despre mediul extern și cel intern, asigurând o bază pe care creierul să opereze activitățile necesare autoconservării“.

Kipnis susține că unul dintre rolurile definitorii ale sistemului imunitar este detecția pericolelor din mediu și informarea permanentă a creierului în legătură cu acestea, așa încât, argumentează el, dacă „răspunsul imunitar este integrat creierului“, asta face din comunicarea bilaterală permanentă a sistemului nostru imunitar un „al șaptelea simț“.[1]

Cercetătorii de la Universitata din Boulder, Colorado, au avansat recent cu această teorie, demonstrând că sistemul nervos central poate răspunde și stresului emoțional ca și cum ar fi „distrugere celulară“, eliberând semnale de pericol în creier ce vor activa microglia să acționeze ca și cum ar vrea să combată o amenințare imunitară infecțioasă.[2]

Această idee — că sistemul imunitar al creierului funcționează ca un al șaptelea simț atunci când percepe pericol și poate declanșa o cascadă de modificări care vor iniția treptat o serie de tulburări ale minții — le oferă pacienților o nouă perspectivă asupra problemelor lor, oferind totodată medicilor și practicienilor un manual complet pentru intervenție și asistarea pacienților în recuperarea sănătății lor.

Cercetările uluitoare din ultimul deceniu, pe care l-am putea numi adevăratul Deceniu al Creierului, modifică ideile fundamentale legate de cine suntem și de ce suntem așa cum suntem[75]. E cu adevărat o nouă perspectivă asupra a ceea ce numim sine.

Există, desigur, și riscuri atunci când privim creierul ca pe un organ imunitar. Dacă ne concentrăm atenția excesiv asupra funcționării microgliei și mecanismelor biologice ce facilitează apariția bolilor creierului, atunci nu facem decât să deschidem ușa genului de reducționism biologic ce supramedicalizează și minimalizează conexiunea intimă dintre minte și felul în care aceasta dă naștere conștiinței umane. Doar că știința nu și-a propus niciodată să deconstruiască complexitatea de necuprins a vieții interioare a ființelor umane, ori natura minții sănătoase, ce nu poate fi niciodată reflectată în scanări PET, ori întrezărită în biomarkerii din sânge, ori descoperită în acțiunile unei singure celule. Experiențele emoționale și spirituale ale ființei umane conștiente nu vor putea fi niciodată explicate prin procese pur celulare. Puterea conexiunii umane și a relațiilor în modelarea minții și sufletului nostru, în abordarea emoțiilor și traumei, în exprimarea sentimentelor profunde, cum ar fi doliul și pierderea, este esențială pentru vindecarea oricărui pacient. Începem să înțelegem tot mai bine că grija și empatia din relația pacient-vindecător sporește semnificativ efectele vindecării biologice

și rezultatul tratamentelor medicale. Acest efect nu poate fi redus niciodată la niște banale explicații biologice mecaniciste.

După cum spunea pediatrul dr. Robert C. Whitaker, director de cercetare și educația cercetării în cadrul programului Columbia-Bassett: „Putem înțelege multe despre sistemul imunitar, se pare, din studierea «exteriorului» corpului. Nu e posibil să înțelegem mintea fără corp. Mintea nu e doar creierul și nici creierul nu-l putem înțelege odată ce l-am îndepărtat de corp". Suntem, spune Whitaker, „la început în înțelegerea naturii minții sănătoase".

În egală măsură, știința nu ar trebui să ne conducă la ideea de a face o catastrofă din fragilitatea creierului prin presupunerea faptului că mintea ar fi predispusă să se distrugă pe sine, subestimând astfel potențialul înnăscut al creierului de a se vindeca. Promisiunile și riscurile acestei științe ne spun mai degrabă că nu putem separa capacitățile noastre emoționale de cele fizice: factorul emoțional devine treptat factor fizic, iar cel fizic devine treptat emoțional.

Această mică celulă, a cărei putere știința a ignorat-o multă vreme, joacă un rol în toate poveștile suferinței umane — ori în ceea ce am putea numi dispariția sinelui.

Acum aproape un secol, Sigmund Freud, părintele psihanalizei, ne avertiza asupra pericolelor combinării medicinei și psihologiei, avertizându-i pe psihanaliști să adune toate informațiile posibile din „științele minții, din psihologie, din istoria civilizațiilor și sociologie", dar nu din „anatomie, biologie și studiul evoluției".[3]

Iată că, după încă o sută de ani, aceste două drumuri converg, solicitându-ne să folosim tot ce are știința de oferit pentru a acoperi complet prăpastia de trei sute de ani dintre două perspective radical diferite asupra minții și corpului. Atunci când sistemul neuroimunitar al unei persoane începe să se schimbe pe căi ce modifică posibilitățile sau trăirile persoanei, putem spera ca într-o zi noile tehnologii să ne ajute să păstorim microgliile înapoi la stadiul de gardieni. Învățăm cum să restaurăm capacitatea lor naturală de ocrotire a creierului prin toate anotimpurile vieții, dezvoltarea timpurie, adolescența, vârsta de mijloc și senectutea.

Descartes — împreună cu cele trei secole de dogmă medicală — au greșit enorm[76].

*

E limpede că abordarea noastră medicală îngustă a tratării tulburărilor minții a avut parte doar de succes parțial. Multe dintre persoanele care au de-a face cu depresia, tulburările de dispoziție și declinul cognitiv simt că abordările contemporane de ameliorare a stării mintale nu sunt suficiente și nu pot de unele singure să-i ajute în depășirea dificultăților lor.

Așa cum poate confirma orice pacient precum Katie, deși antidepresivele și stabilizatorii de dispoziție se pot dovedi salvatoare, în special în timpul crizelor psihiatrice acute, acestea implică o mulțime de efecte secundare ce fac dificilă navigarea prin viață după noi coordonate. Pentru mulți pacienți, aceste terapii sunt încă departe de a-i putea ajuta să se simtă îndrăgostiți de viață ori măcar să savureze bucuria de-a trăi.

Există și mulți psihiatri practicieni care recunosc că domeniul lor a rămas mult în urma altor discipline medicale. Procentele de supraviețuire și recuperare ale altor tulburări medicale foarte serioase, inclusiv ale bolilor de inimă și cancerului, s-au îmbunătățit considerabil în ultimii cincizeci de ani. În timpul acesta, ratele de recuperare ale bolilor mintale abia s-au urnit, iar în privința tulburărilor neurodegenerative n-am înregistrat aproape niciun progres, chiar dacă numărul celor care suferă de ele a crescut constant.

Poate că nimic nu spune mai multe despre insuficiența tratamentelor curente decât faptul terifiant că, în răstimp de 17 ani, din 1999 până în 2016, ratele suicidului au crescut în Statele Unite, sinuciderea ajungând astăzi a doua cauză a morții la categoria de vârstă 15-34 de ani și a treia cauză a morții pentru copiii cu vârste între 10 și 14 ani. Iar dintre cei care comit suicid, aproape un sfert iau deja tratament cu antidepresive.

Este speranța mea ca noua perspectivă asupra rolului jucat de microglii în tulburările creierului să-i ajute pe pacienți nu doar să conștientizeze existența noilor opțiuni de tratament, ci și să-și destigmatizeze suferința. Teoria microglială universală a bolii ne ajută să acceptăm că suntem cu toții dependenți de sănătatea sistemului imunitar al creierului, așa cum suntem cu toții dependenți de sănătatea imunitară a corpului nostru.

Beth Stevens rezuma lucrurile în felul următor: „Am bombardat

creierul cu medicamente, fără să știm precis ce vor afecta medicamentele“. Iar asta a contribuit la frustrarea și confuzia pacienților. Dar, mai spune Stevens, „pe măsură ce identificăm tot mai precis mecanismele genetice și traseele care arată că ceva e în neregulă în creier și creăm o hartă a interacțiunilor genetice care se află adesea în miezul acestor tulburări neuropsihiatrice și cognitive atât de dificile, asta ne va ajuta și să destigmatizăm boala și să-i ajutăm pe pacienți să înțeleagă că interacțiunile genetice nu sunt vina lor, cum nici tulburările de care suferă nu sunt. Este pentru prima oară când înțelegem lucrurile așa“.[77]

Biologia e complexă, iar sănătatea creierului depinde de foarte mulți factori de stres emoțional și de mediu, în combinație cu predispozițiile genetice. Noua categorisire a tulburărilor psihiatrice și neurodegenerative ca fiind în același timp tulburări ale microgliopatiei și sistemului imunitar este utilă în proiectarea cercetărilor și descoperirilor.

Se întâmplă asta deoarece limbajul pe care îl folosim de multă vreme pentru a vorbi despre tulburările creierului a devenit periculos de depășit. Atât de mult încât poate interfera cu deciziile pacienților și medicilor când vine vorba de opțiuni de tratament. Înțelegerea faptului că tulburările psihiatrice și neurodegenerative sunt totodată tulburări de microgliopatie și sistem imunitar e importantă în catalizarea medicilor și psihiatrilor către o nouă conștientizare în munca lor cu pacienți care au ajuns la disperare și au nevoie de răspunsuri noi.

Limbajul pe care îl folosim are implicații inclusiv când vine vorba de finanțare — de care avem disperată nevoie. La o adunare a celor mai buni biologi gliali și neuroimunologi din lume care a avut loc în 2017, oamenii de știință s-au plâns de „finanțarea limitată disponibilă în prezent pentru cercetarea bolilor neuroinflamatorii“.[4]

În același timp, tulburările minții și creierului implică costuri strivitoare.[5] În 2013 (cel mai recent an pentru care deținem aceste informații), Statele Unite au cheltuit 201 miliarde de dolari pentru tratamentul bolilor mintale — mai mult decât pentru orice altă boală, inclusiv cancerul, bolile de inimă și diabetul. O bună parte din această povară cade pe familii, în mare măsură deoarece am decis că aceste probleme medicale nu sunt de natură fizică și prin urmare nu necesită tratament „medical“ integral. Prea puțini psihiatri, terapeuți și centre de tratament psihiatric acceptă asigurările pacienților, lăsându-i pe aceștia și familiile lor epuizați și suprasolicitați, emoțional și financiar.

Și totuși, deși familiile americane cheltuiesc mai mulți bani cu bolile mintale decât cu alte tipuri de boli, Statele Unite au investit mai puține fonduri în cercetarea metodelor de îmbunătățire a tratamentului bolilor mintale, în comparație cu investițiile pentru tratamentul cancerului și bolilor de inimă.

Dacă vrem să-i ajutăm pe pacienți, trebuie să finanțăm cercetătorii care încearcă să gândească și să obțină noi tratamente pentru starea de bine a suferinzilor.

Și trebuie să solicităm ca sistemul nostru de sănătate să folosească informațiile așa încât să poată oferi pacienților mai multă cunoaștere practică, opțiuni și putere.

Ne aflăm în pragul unei modificări colosale în psihiatrie: o enormă schimbare de paradigmă care traversează toate domeniile medicale, promițând să rescrie psihiatria așa cum o știm azi — în baza noii perspective asupra microgliei ce ne sculptează creierul pe căi ce au efecte profunde și de durată asupra sănătății și stării noastre psihice de bine.

O speranță pentru viitor

Simplu spus, microgliile sunt atât asasinii, cât și gardienii sinelui. Iar știința ar putea fi capabilă să ne ajute să readucem aceste celule la homeostază, așa încât cei care suferă de depresie, anxietate, obsesii, împrăștiere sau probleme de memorie să poată scăpa într-un final de hoții care le fură uneori întreaga viață. Despre oamenii care suferă de probleme psihiatrice s-a spus că timpul „s-a oprit în rănile lor, care nu se vor vindeca niciodată“.[6]

Cercetătorii precum Beth Stevens și colegii săi privesc în viitor, la următorii zece ani și mai departe, către locul în care ne poate duce știința, cu credința că într-o zi le vor putea oferi pacienților și familiilor acestora o nouă speranță. Pentru a realiza asta, spune Stevens, „cel mai important este ca oamenii de știință să nu mai lucreze în izolare, ci împreună, pentru a folosi în comun datele, protocoalele și studiile, cu o transparență completă, încă înainte de a publica rezultatele, așa încât să evoluăm colaborativ și cu mai multă viteză către un scop care se află dincolo de noi înșine. Pentru a îndeplini această misiune măreață și pentru a avea un impact în viețile oamenilor și în societate, va fi necesar ca știința să devină un sport de echipă“.

Cât despre ea însăși, spune că „Suntem abia la început. Mai avem atât de multe de făcut. Ne putem doar imagina unde ne va duce de aici știința. Acum zece ani, când am început să analizăm mai atent microgliile, nici nu mi-aș fi imaginat că studierea activității lor în dezvoltarea creierului normal va deveni relevantă în dezlegarea misterelor bolii psihiatrice și a Alzheimerului. Nu mi-am imaginat nicio clipă că cercetările mă vor aduce aici“. Ea speră că în următorii cinci ani cercetătorii vor furniza mult mai multe răspunsuri care ne vor uimi pe toți.

Pentru asta, e nevoie de inovație neîntreruptă și colaborare deschisă: o convergență a domeniilor neuroștiințelor, geneticii, psihologiei, psihiatriei, medicinei și imunologiei — o recunoaștere a faptului că toate sunt același lucru — strânse laolaltă de o mică celulă cerebrală care a modificat modul în care înțelegem creierul uman, într-o manieră ce ne va permite să traducem cunoașterea în ajutor pentru o viață umană mai aptă, mai cu sens, mai satisfăcătoare și mai transcendentă.

75 Fostul președinte american George H.W. Bush, în colaborare cu National Institute of Mental Health din cadrul National Institutes of Health, a numit perioada 1990-1999 „Deceniul Creierului“, pentru a „stimula conștientizarea publică asupra beneficiilor cercetării creierului“.

76 Câteva note interesante aici: deși Descartes ne-a oferit viziunea dualistă a corpului și minții, vechii filosofi greci erau fascinați de distincția dintre psihic, minte, corp și alte părți ale sinelui. În timp ce o parte dintre ei credeau că procesul cognitiv are loc în creier, Aristotel sugera că acesta ar fi un organ de aerisire. Galen a promovat ideea creierului ca sistem sofisticat ce implică senzațiile, gândurile și emoțiile. Iar separarea severă dintre minte și corp (în care sufletul era considerat ca aparținând de glanda pineală!) a fost contestată de o femeie, prințesa Elisabeta de Boemia, cu care Descartes a purtat o corespondență antrenantă.

77 Utilizarea termenului „genetic“ aici se referă atât la genetica și epigenetica moștenite, cât și la căile prin care genele se modifică ca răspuns la mediu.

Epilog

Cum le-a ajutat noua perspectivă a sănătății cerebrale pe Katie, Heather și Lila? În evaluarea oricărui tip de tratament menit să influențeze comportamentul microgliei și să vizeze creierul în calitate de organ imun, e important să investigăm nu doar dacă o abordare ajută pe termen scurt, ci și dacă progresul se menține în timp.

Katie Harrison

Katie și cu mine ne întâlnim pentru o ultimă dată, nu departe de biroul dr. Hasan Asif, din Bronxville, New York, unde Katie, care s-a întors să-l vadă pe dr. Asif după șase luni, tocmai a făcut câteva ședințe de tratament prin stimulare magnetică transcraniană de „reglare“. A trecut un an de când ne-am cunoscut. Ne așezăm pe o bancă în Brooklyn Botanic Garden, lângă niște bazine mari, rectangulare, pline de nuferi și lotuși. Câteva rațe rătăcesc prin grădină. E o dimineață de toamnă răcoroasă, dar nu rece.

Primul lucru pe care-l observ la Katie este tunsoarea recentă și culoarea din obraji.

„Arăți foarte diferit!“, îi spun.

„Eram ieri prin Bronxville și am intrat într-un salon“, îmi spune. „Am băgat capul pe ușă și am întrebat dacă au timp de mine. M-am tuns și m-am coafat!“ În timp ce vorbește, în spatele ei se văd rățuștele înotând și făcându-și de treabă prin grădină. „Obișnuiam să mă tund singură, pentru că la salon aveam mereu impresia că interiorul și exteriorul meu nu se potrivesc. Părul meu arăta mai bine, dar eu mă vedeam în oglindă și realizam cât de incongruentă eram, pentru că la interior încă simțeam atâta dezgust față de propria persoană.“

Abia acum realizez că e prima oară de când o știu când mă privește în ochi în timp ce-mi vorbește.

Nu sunt singura care a remarcat modificări semnificative în comportamentul ei. Îmi povestește că recent s-a întâlnit cu o prietenă într-un magazin, iar aceasta i-a spus „Katie, arăți atât de… vie!“.

Iar zilele sunt complet diferite, îmi spune. „Deunăzi am fost sunată de o prietenă care m-a întrebat dacă aș putea avea grijă o oră de copiii ei. Când i-am spus că da, pot, ea mi-a spus «Katie, serios, ești sigură? Nu sunt sigură dacă să te încarc cu asta pentru că știu că lucrurile au fost complicate în trecut pentru tine». I-am răspuns: «Știu, știu, dar acum mă simt mai bine. În plus, va fi distracție!»“ Râde cu un râs muzical încântător. „Când au sosit copiii, i-am pus împreună cu ai mei doi în mașină și am mers să mâncăm înghețată. Când s-a întors prietena mea să-i ia, ne-a găsit afară, jucând hoții și vardiștii. Mi-a zis, «Doamne, te-ai schimbat complet. Chiar te simți mai bine».“

Nu mult după aceasta, Katie a decis să călătorească împreună cu o altă prietenă, de asemenea mamă singură. Au plecat cu cei patru copii ai lor la Legoland. „Ultima oară când am fost într-un parc de distracții, în urmă cu patru sau cinci ani, nu m-am putut bucura de nimic“, își amintește. „M-am temut încontinuu că voi pierde unul dintre copii. Mi-a trecut și de data asta prin cap, dar am lăsat gândul să treacă. Și nu mi-am mai făcut griji.“

Când s-au întors acasă, persoana care lucra ca babysitter cu jumătate de normă pentru ea a anunțat-o că urmează să se mute din zonă. „Mi-am dat seama că, dacă-i pot duce pe copii la Legoland, atunci nu mai am nevoie de babysitter permanent.“ Face o grimasă și începe să enumere lucrurile pe care acum le poate face, adăugându-le pe degete: „Organizez copiii în fiecare dimineață pentru școală, mă ocup de treburile casei, mă văd la cafea sau prânz cu prieteni, stabilesc ședințe de joacă, merg la terapie, merg la competițiile de karate ale fiului meu și-i fac galerie din tribune. De obicei, stăteam în mașină în timpul ăsta, nu puteam nicicum suporta gălăgia și vacarmul sălii de sport. La dentist nu am mers ani la rând, dar am fost acum câteva săptămâni și a fost foarte bine! Sâmbăta viitoare duc cu o prietenă copiii la parcul de apă. Fac mai multe singură decât făceam eu și persoana care mă ajuta la un loc!“

În trecut, recunoaște Katie, „știam că ai mei copii joacă prea multe jocuri video. Dar nu aveam energie mentală să fac ceva în privința asta. Atâta puteam face. Aproape că îi încurajam, deoarece aveam nevoie de liniște“. Însă acum, îmi spune, „am energie și spațiu în minte pentru a fi părintele care vreau să fiu“.

Uneori, îmi spune, din obișnuință, ezită să facă anumite lucruri, și atunci face o pauză și-și spune: „E bine, chiar e bine. Pot să fac asta!“ De exemplu, continuă, „am vrut mereu să merg la micile talciocuri organizate de oameni acasă, dar mereu am fost prea anxioasă pentru a o face. Weekendul trecut, când copiii erau cu tatăl lor, am trecut cu

mașina pe lângă o proprietate care avea un semn la intrare și unde tocmai se întâmpla asta, iar oamenii intrau și ieșeau din casă. Am intrat și am cumpărat și eu ceva de acolo. M-am simțit confortabil să fac asta. Ba chiar m-am amuzat stând de vorbă cu oamenii“.

Fiica lui Katie a implorat-o ani la rând pe aceasta să o lase să se înscrie la Cercetașe. Doar că aveau întâlniri noaptea, „ceea ce pentru mine a fost în afara oricărei discuții“, povestește Katie. Însă toamna aceasta a dus-o chiar ea cu mașina la prima adunare. Câteva săptămâni mai târziu, când lidera Cercetașelor a anunțat că a decis să se retragă pe perioada sarcinii, Katie s-a oferit să devină lider de trupă. „Și acum sunt lideră la Cercetașe! Obișnuiam să-mi spun că nu am deloc entuziasm pentru viață, dar nu e deloc așa. Era doar îngropat sub depresia și sentimentul meu de panică. Este sublim pentru mine să pot face din nou lucrurile astea.“

Rămânem tăcute pentru un moment, simțind doar adierea ușoară a vântului pe fețele noastre. Nuferii și lotușii s-au deschis în soarele oblic al dimineții. „Aveam mereu un gând care-mi stăruia în minte“, se confesează Katie, cu vocea scăzută. „Vedeam mame și copii care se distrau împreună, ori femei care luau masa vesele împreună, iar eu gândeam, Lucrurile astea le fac oamenii adevărați. Simțeam că eu cumva nu eram o persoană normală. Cred că cel mai bine pot rezuma așa: înainte mă prefăceam, mă prefăceam cât de bine puteam, dar acum simt în sfârșit că sunt o persoană reală.“

Această nouă energie mentală și fizică nu-i schimbă viața doar prin faptul că îi permite să încerce lucruri noi. „E vorba și de savurarea momentelor de liniște“, îmi spune. „Vara asta, eu și cu Mindy ne-am pus pe grădinărit. Am crescut roșii și castraveți. Ne-am distrat o grămadă adunând recolta și transformând-o în gazpacho. O activitate veselă pe care am făcut-o cu fiica mea.“

Recent, îmi mai spune, a pus fotografii în toate ramele goale care stăteau aiurea pe mese și prin rafturi, nefolosite de ani.

„Aveai prin casă rame pentru fotografii de familie care stăteau goale?“, o întreb.

„Da“, mărturisește ea. „Pur și simplu nu am pus pozele. Ce să pun în ele? Dar acum, mă uit în jur și văd fotografiile unei persoane — și unei familii — care trăiește o viață complet diferită de cea pe care obișnuia să o trăiască“.

„Mă simt foarte bine și fizic“, mai spune. „Abia mă târam la câte

douăzeci de minute de alergare ușoară sau mers pe zi. Uneori, mersul îmi accentua oboseala și mă făcea să mă simt mult mai rău. Mai ales când era cald. Simțeam că mă prăbușesc. Acum merg la sală de două ori pe săptămână. Sunt mai puternică fizic."

Privind în urmă, Katie recunoaște că uneori simte „mâhnire pentru timpul pierdut, pe care nu-l mai pot întoarce. Toate oportunitățile de părinte pierdute, munca mea, relațiile. Nu mai pot întoarce nimic înapoi". Mai e mâhnită și pentru că s-a judecat constant. „Nu puteam să înțeleg de ce nu reușesc să fac ce fac alți oameni, așa că mă criticam foarte aspru. Mă uitam la toți ceilalți și gândeam: nimeni altcineva nu are probleme ca părinte sau ca prieten al cuiva. Doar eu am. Mă simțeam o risipă de spațiu."

A făcut chiar și pași în direcția revenirii la muncă. „O prietenă de-ale mele are un cabinet psihologic în nordul Virginiei și m-a rugat să țin o prezentare despre experiența mea cu SMT pentru angajații ei. A trebuit să citesc manuale și să mă pun la punct cu toate informațiile științifice. Am compus un PowerPoint, mi-am spus povestea și le-a plăcut la nebunie!"

„Ai ținut o prezentare profesionistă în fața unui grup de profesioniști?"

„Da!"

„Ai vrea să te întorci la muncă ca asistent social calificat?"

„Aș vrea", îmi spune. „Am meditat mult la ce înseamnă să fii bolnav în societatea noastră și cât de greu este să te simți bine cu tine când suferi de o tulburare mintală. Când ești profund deprimat, începi să simți o risipă de inteligență, abilități, posibilități, începi să simți că nu ești și nu vei fi niciodată suficient, că nu vei mai fi tu niciodată și că nimeni nu poate măcar să bănuiască sentimentul de neputință în care trăiești. Și toate gândurile astea vin cu un fel de oboseală fatală. Să găsești o nouă posibilitate, o nouă perspectivă asupra depresiei, asta înseamnă să găsești o lumină în întuneric. Vreau să revin în activitate și să le arăt și altora lumina acestei noi posibilități."

„Dar în tot timpul ăsta, tu mai ai grijă de tine?", o întreb.

„Da", spune. „În trecut, am adoptat o dietă strictă și am făcut exerciții și m-am odihnit pentru că a trebuit. Am fost obligată să am grijă de mine. Dar acum am grijă de mine pentru că vreau să am grijă de mine. Nu mi se mai pare o muncă." De exemplu, adaugă, „weekendul trecut copiii au fost la tatăl lor, iar eu mi-am gătit mâncarea preferată și toată duminica am citit cărți fantasy. N-am mai făcut din copilărie

asta“. Un zâmbet îi străbate fața.

„Ce ai citit?“

„Toată seria Wrinkle in Time!“ Râde.

„Cât de des vei mai veni la dr. Asif pentru continuarea tratamentului?“, o întreb, curioasă de câtă terapie SMT de întreținere a rezultatelor va avea Katie nevoie.

„O dată la șase luni.“ Zâmbește, adăugând că dr. Asif estimează că după încă șase luni, întâlnirile lor vor deveni aproximativ anuale.

„Și medicația?“, o întreb. Ultima oară când am vorbit, îmi spusese că micșorase la jumătate dozajul antidepresivelor și stabilizatorilor de dispoziție pe care le ia de ani.

„Sunt complet liberă de medicație, după 25 de ani“, răspunde. „Mai iau, ocazional, ceva care să mă ajute să dorm, dar asta e mai degrabă excepția decât regula de-acum. Obișnuiam să am mereu la mine o mică farmacie.“

Toate aceste modificări, spune Katie, i-au schimbat nu doar percepția de sine, ci și percepția asupra celorlalți. „Obișnuiam să am ideea asta cum că părinții nu mă înțeleg și nu simt cât de mult sufăr. Și poate că până la un punct chiar așa era. Dar acum văd cât de mult m-au ajutat mereu, cât de mult s-au străduit să contribuie cu ce pot și cât de bine le-a stat în puteri. Acum, când mă simt mai bine, mi-au putut mărturisi ce agonizant a fost pentru ei să mă vadă suferind atât de mult. Suntem mult mai deschiși unii față de ceilalți acum. Suntem mult mai apropiați.“

Katie crede că și familia sa a fost ajutată „să înțeleagă mai bine ce se întâmplă în creierul meu; faptul că aceste mici celule imunitare sunt hiperactive în cazul meu, așa cum lor li s-a întâmplat ca unele celule imunitare să fie hiperactive într-un organ sau altul al corpului“. Prin această nouă viziune a creierului ca organ imun și a rolului jucat de microglii, spune Katie, „acum înțeleg și ei. Înțeleg și eu. E o mare diferență de perspectivă. Știința reușește să elimine atât de multă vină și rușine“.

Îmi pare, pe măsură ce vorbește, că nu mai suferă de senzația dislocării.

„Boala pune la pământ pe toată lumea“, meditează ea. „Și când cineva se face mai bine, se ridică toată familia de jos. Părinții mei, copiii mei,

toți sunt mai senini și mai bucuroși acum. Hasan Asif a salvat nu doar o persoană, ci cinci.“

Heather Somers

Heather Somers și cu mine ne savurăm ultima întâlnire într-o cafenea din Baltimore. Au trecut nouă luni de când a încheiat ciclul de 24 de ședințe de neurofeedback qEEG făcut cu Mark Trullinger. Nu apucă să se așeze, că începe să-mi povestească despre cea mai importantă schimbare petrecută în viața ei după tratament. A reușit să demareze programul de wellness dedicat stimei de sine a fetelor în raport cu rețelele de socializare la școala ei. Și de atunci s-a transformat în ceva de lungă durată.

Programul se numește Big Sisters on Social Media. Inițiativa combină fete aflate la final de liceu cu fete din gimnaziu, iar senioarelor li se cere să devină surorile mai mari pe internet ale fetelor mai mici. „Se întâlnesc la începutul semestrului, la cursul de wellness, creează scurte clipuri video social media oferind sfaturi despre cum trebuie folosite rețelele de socializare, ce lecții au învățat fetele mai mari despre beneficiile limitării timpului de utilizare, posibile regrete și lucruri pe care simt că fetele mici ar trebui să le învețe. Toate clipurile ajung pe pagina privată a grupului.“ Pe parcursul anului, „dacă apar incidente de bullying, presiune sau hărțuire, sau orice nu știu cum să gestioneze fetele mici, intervin fetele mari. Dacă sora mai mare are la rândul său nevoie să gestioneze o situație, îi implicăm pe consilierii școlari“. Abia s-a întors de la prezentarea programului său de succes la o altă școală și e plină de entuziasm.

„Împlinirea asta reflectă două mari schimbări în felul în care mă simt“, spune, mușcând sănătos dintr-un sendviș fără gluten, plin cu somon și cremă de brânză. „Principala diferență este că mă simt organizată mental și suficient de concentrată încât să-mi transform ideile în programe reale, pe care să le mai și implementez. Nu-mi pot imagina că acum nouă luni, de exemplu, aș fi putut face asta — nu m-ar fi ținut capacitatea de concentrare a atenției. Iar acum caut modalități de amplificare a activității!“

Cea de-a doua schimbare interioară, spune Heather, este mai greu de definit. „Simt că pentru prima oară în viața mea e în regulă să mă concentrez pe fericirea mea, chiar și atunci când alți oameni din viața mea nu se simt la fel de bine. E ceva nou pentru mine. Am legat

mereu propria fericire de fericirea și bunăstarea celor dragi.“

La finalul ultimei sale deplasări în interes profesional, Heather a adăugat două zile de ședere pentru a face ceva ce-și dorea dintotdeauna. „Mi-am dat seama că școala la care mergeam cu prezentarea se află la jumătate de oră de Fallingwater, casa proiectată de Frank Lloyd Wright. Mi-am dorit dintotdeauna să o văd. Am ezitat să-mi aloc timp și bani pentru asta, dar acum pur și simplu am făcut-o. Am prelungit șederea la hotel cu încă o seară și am mers să văd construcția. A fost grozav!“

O întreb despre problema despre care știu că a fost cea mai acută pentru ea în ultimul an. „Ce face Jane?“

„E la școală, face mai bine — merge la un nou expert în neurofeedback, chiar lângă campusul ei“, răspunde Heather. „O ajută, puțin câte puțin. Ah! Și a lucrat toată vara ca soră mai mare la Big Sisters on Social Media! Chiar s-a implicat.“ Zâmbește.

„În ultima săptămână“, îmi spune, „acasă, toată lumea făcea planuri de Crăciun — părinții mei și părinții lui Dave —, dar eu m-am simțit copleșită. Mereu am găzduit Crăciunul. Și îmi ia săptămâni să pregătesc totul, să fac cumpărături, să fac curat și să gătesc așa încât toată lumea să fie complet mulțumită.“ Heather a reușit să fie pe deplin onestă cu ea însăși și să recunoască că anul acesta nu vrea să fie „îngrijitoare și menajeră pentru șapte adulți“, cum spune ea. „Când erau copiii mici, era distractiv. Dar acum e multă muncă și eu am altele pe cap. Vreau doar să mă bucur de sărbători, să fim împreună, fără să servesc pe toată lumea.“ Așa că a intrat pe net și a rezervat locuri într-o stațiune din New Hampshire; ea cu David, părinții și socrii, vor împărți în mod egal costurile.

În trecut, îmi mărturisește, „sentimentele de tipul ăsta ar fi fost foarte conflictuale și grele pentru mine. Pentru mine, cea mai mare schimbare e topirea sentimentelor mele pasiv-agresive. Sesizez când mă ambalez și văd în asta o oportunitate să aflu ce-mi trebuie. Iar după asta sunt capabilă să mă concentrez mai mult pe deciziile pe care vreau să le iau, fiind în același timp mai iubitoare și mai prezentă cu oamenii la care țin mult. Iar ei sunt capabili să fie mai iubitori cu mine.“

Lila Chen

Lila a mai făcut și alte două ședințe de dietă care imită postul, conform programului lui Valter Longo, care sugerează ca dieta ProLon să fie făcută o dată pe lună, trei luni la rând.

Lila a descoperit mici beneficii după fiecare ședință. „Prima oară am simțit că energia și claritatea au ținut cam o săptămână, după care au început să se mai estompeze“, îmi spune în timpul unei plimbări de weekend într-un parc local. „Ca un fel de stare rarefiată temporară. Însă în următoarele dăți m-am simțit mai bine ceva mai mult timp. Și pentru că mă simt mai bine după fiecare tură, beneficiile par mai puțin extreme, dar parcă cu mai multă forță cumulativă de rezistență.“

Îmi spune că noua claritate a minții pe care o trăiește pare un cu totul alt fel de a exista în lume. „Uneori îmi spun, oau, iată-mă, cineva care a luat cu brio examenele de absolvire acum treizeci și ceva de ani, iar acum toată abilitatea intelectuală și toate forțele pe care le-am clădit cu multă muncă în facultate, la masterat și la începutul carierei, toate sunt pur și simplu dispărute. Când nu reușesc să mă descurc singură cu ceva, cum ar fi să folosesc GPS-ul, să descarc un podcast, ori când trebuie să citesc de opt ori un paragraf, am ajuns să accept că mi-am pierdut avantajul intelectual, agerimea pe care am avut-o.“

„Am crezut că am înțeles cât de diminuate au ajuns abilitățile mele cognitive, însă abia după ce lucrurile au devenit mai clare în mintea mea, am realizat cât de prost stau de fapt lucrurile. Am fost într-așa o zăpăceală. O ceață. Parcă aș fi pilotat un avion cu radarul stricat și aș fi văzut doar pe o rază mică în jurul meu — atât cât să nu mă prăbușesc și să știu pe unde am fost recent. Mi-a fost foarte greu să accesez toate informațiile de care aveam nevoie pentru a plănui și a lua decizii.“ După fiecare repriză de dietă, mai spune, „simt că parcă am mai reparat un pic radarul ăla“.

Lila face cu mâna și zâmbește câtorva femei care trec pe lângă noi în direcția cealaltă și pe care le cunoaștem. Le rostește numele și le salută.

„Ai văzut?“, mă întreabă, privindu-mă în ochi. „Nu le-am văzut de patru sau cinci ani, dar mi-am amintit imediat numele lor. Acum șase luni nu s-ar fi întâmplat asta. Acum se aprinde tot ecranul radarului! Simt că mi-am îmbunătățit creierul.“

Mulțumiri

Când v-am spus întâia oară, vouă, cititorilor, despre cartea aceasta, răspunsurile voastre m-au emoționat. Sute dintre voi au împărtășit cu mine lupta de-o viață cu tulburările fizice sau de natură cerebrală, inclusiv cu depresia, anxietatea, tulburările de dispoziție, de învățare sau cognitive, ori cu tulburările autoimune, precum și lupta fiilor, fiicelor, soților, soțiilor, surorilor și fraților, părinților și prietenilor voștri. Mi-ați împărtășit, de asemenea, dezamăgirea, oboseala și suferința pe care le-ați simțit atât de des deoarece nu ați găsit răspunsuri autentice și de lungă durată, care să vă ajute, pe voi sau cei dragi vouă, să dobândiți sănătatea de care aveți nevoie.

Tuturor celor care mi-au scris și care au împărtășit cu mine poveștile lor profund oneste și emoționante, vă mulțumesc din suflet. Cartea aceasta e pentru voi, precum și pentru milioanele de persoane care suferă împreună cu voi de pe urma tulburărilor cerebrale și mentale intratabile.

Femeilor care mi-au permis să le urmăresc timp de un an în căutările lor și să le spun povestea în paginile acestei cărți — vă mulțumesc pentru curajul, determinarea și deschiderea voastră. Munca alături de voi a fost profund emoționantă pentru mine și am învățat enorm de la voi.

Cartea de față nu ar fi fost posibilă fără ajutorul și viziunea a patru femei extraordinare. Acum câțiva ani, prietena mea, Peg McCarthy, binecunoscută cercetătoare în neuroștiințe, mi-a povestit despre o mică celulă cerebrală numită microglia care modifică modul în care ar trebui să percepem creierul și tulburările sale. Entuziasmul său s-a dovedit a fi contagios. Pe măsură ce Peg, unul dintre cei mai talentați naratori ai științei complexe din câți am cunoscut, mi-a răspuns la întrebări despre această mică celulă enigmatică, cu prilejul cinelor luate împreună sau prin e-mail, am devenit tot mai intrigată de posibilitățile pe care le poate oferi știința în această direcție. Schimburile noastre de informații de pe parcursul a doi ani s-au transformat în semințele ce aveau să stea la baza cărții și pentru aceasta îi mulțumesc.

Treptat, pe măsură ce am început să pun cap la cap cercetările asupra microgliei cu noua înțelegere a creierului ca organ imunitar și ce

înseamnă aceasta pentru abordarea sănătății mintale a pacienților, agenta și prietena mea de-o viață, Elizabeth Kaplan, m-a ascultat (de nenumărate ori) vorbind despre speranța pe care toate acestea ar putea să o aducă în viitorul apropiat pacienților. Într-o bună zi, ea a pus mâna pe telefon și a sunat-o pe editoarea mea favorită, Marnie Cochran, cu care am mai lucrat, cerându-i pur și simplu să-mi asculte prezentarea conceptului abia schițat al cărții. Acea primă conversație din 2016 a durat două ore și nu voi uita niciodată imaginea câmpului pe care-l puteam zări pe fereastra studioului meu de lucru din podul casei, în vreme ce Marnie, care a înțeles de îndată importanța acestei științe, mă ajuta să stabilesc modalitatea în care voi spune această poveste: depănarea poveștii micuței celule, microglia, și aducerea sa la viață. Această idee a crescut într-un concept de carte chiar în acea după-amiază. (Curând după ce am închis telefonul, tot ea a găsit și titlul cărții.)

Desigur, această carte nu ar fi fost posibilă fără oamenii de știință care se află în prima linie a cercetării. Îi sunt în mod special îndatorată lui Beth Stevens pentru că a avut încredere să-mi spună povestea ei, pentru că mi-a permis să o intervievez și să-i urmăresc în mod direct munca, precum și pentru multele ore pe care le-a dedicat acestui proiect. Ea m-a ajutat să înțeleg exact știința, cu multă precizie, gingășie și răbdare.

Le mulțumesc acestor patru femei — Peg, pentru că mi-a stârnit interesul față de microglie; Elizabeth, pentru că m-a ascultat, a crezut în importanța acestei povești și i-a găsit o casă; Marnie, pentru că este cel mai bun gen de editor cooperant (să îndrăznesc oare să spun că e un editor de modă veche?), un adevărat partener, mentor și dădacă în toate etapele procesului de scriere, ce contribuie activ la calitatea rezultatului final; Beth — că a condus această cercetare de-o manieră ce promite să modifice felul în care înțelegem tulburările minții și să îmbunătățească viețile pacienților.

Cred că această carte există prin forța relațiilor, a conexiunilor și angajamentelor în conversații profunde, a ascultării în speranța creării a ceva nou și semnificativ, a dorinței de a-i ajuta pe ceilalți.

Cele mai sincere mulțumiri extraordinarilor oameni de știință care s-au alăturat acestui proiect și în special lui Alan Faden, Jony Kipnis, Valter Longo, Antoine Louveau, Andrew Miller, Alvaro Pascual-Leone, Charles Raison, Dori Schafer, Li-Huei Tsai și Susannah Tye. Vă mulțumesc că ați contribuit cu descoperirile și ideile voastre importante.

Le sunt recunoscătoare practicienilor Hasan Asif și Mark Trullinger, pentru că mi-au permis să vorbesc despre munca lor cu pacienți, precum și lui Sebern Fisher și Jay Gunkelman, pentru că au scos la lumină știința neurofeedbackului.

Cititorilor mei: toate revelațiile științifice prezentate în această carte se datorează muncii celor pe care i-am prezentat în paginile sale; dacă există erori, acestea mi se datorează în totalitate.

Le sunt incomensurabil de recunoscătoare membrilor propriei mele echipe de susținere, adică familiei de prieteni de care mă bucur de atâția ani. Kimberly Minear, cum aș putea să-ți mulțumesc îndeajuns? Christy Bethell, Shannon Brownlee, Faith Hackett, Sarah Judd, Amy Karlen, Barbee Whitaker, Bob Whitaker, prietenia voastră și inimile voastre generoase mă țin întreagă pe această planetă.

Primilor mei cititori, Nina Haigney, Ahmet Hoke, Sarah Judd, Amy Karlen, Peg McCarthy, Diane Petrella, vă mulțumesc pentru feedbackul și gândurile voastre importante. Shannon Brownlee, sugestiile tale editoriale au îmbunătățit semnificativ aceste pagini — îți mulțumesc pentru că ai făcut din cartea aceasta una mai bună.

Perioada în care am scris această carte a fost una deosebit de dificilă în ceea ce privește propria-mi sănătate, precum și în ceea ce privește sănătatea câtorva membri ai familiei mele, pe care îi iubesc nespus. Practicienilor care m-au ajutat cu problemele mele de sănătate, așa încât să pot respecta termenele-limită, să pot călători pentru conferințe sau pentru a avea grijă de familia mea, vă mulțumesc că mi-ați amintit să am grijă mai întâi de mintea și corpul meu. Anita Bains, Anat Baniel, Marti Glenn, Jim Hill, Al Liao, Lisa Madill, Joshua Nachman, Hiroshi Nakazawa, Georgie Oldfield, Diane Petrella, Megan Rich, Marla Sanzone și Eric Schneider: vă mulțumesc.

Vreau, de asemenea, să mulțumesc Centrului pentru Arte Creative din Virginia pentru minunata rezidență de trei săptămâni, care mi-a permis să lucrez la carte într-un mic studio de scriere, din munții Blue Ridge. Timpul petrecut acolo s-a dovedit a fi neprețuit.

În cele din urmă, dar și cel mai important, mulțumesc familiei mele. Soțului meu, Zen, cel mai bun prieten și partenerul meu prin atât de multe că nu pot fi înșirate aici — cum îți place ție să spui, „Iubesc felul în care creștem împreună“. Nu aș fi reușit niciodată să răzbat prin termenele-limită și prin provocările sănătății membrilor familiei noastre fără tine (ca să nu mai pomenesc de plăcintele tale cu mere, fără gluten și zahăr). Fiului meu, Christian, și fiicei mele, Claire, care

au crescut, în ultimii douăzeci de ani, urmărindu-mă când luam nesfârșite interviuri telefonice, când săream din autocar în autocar pentru a ajunge să stau de vorbă față în față cu oamenii, când editam mii de pagini la masa de bucătărie — v-am iubit din prima zi, iar acum iubesc și admir tânărul bărbat și tânăra femeie care ați devenit.

Cartea este dedicată fiicei mele, Claire; forței, curajului și inimii sale mari.

Note

Prolog : Când corpul atacă creierul

1. N.D. Chiaravalloti și J. DeLuca, „Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis," Lancet Neurology 7 (Decembrie 2008), 1139–51. Pe baza cercetărilor ulterioare, Academia Americană de Neurologie avea să publice în 2013 un raport cuprinzător, potrivit căruia „între o treime și jumătate dintre bolnavii cu SM vor avea un episod depresiv major" în timpul vieții, în comparație cu mai puțin de o cincime în cazul populației generale; tulburările de anxietate „afectează peste o treime dintre persoanele cu SM"; și că tulburarea bipolară apare la 13% dintre bolnavii de SM și la mai puțin de 5% dintre cei fără SM. „Summary of Evidence-Based Guideline for Patients and Their Families: Emotional Disorders in People with Multiple Sclerosis", American Academy of Neurology, www.aan.com/Guidelines/ Home/ Get GuidelineContent/630 (accesat pe 3 iulie 2017).

2. A. Unterman, J.S. Nolte, M. Boaz, et al., „Neuropsychiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis", Seminars in Arthritis and Rheumatism 41, nr. 1 (14 august 2011), 1–11. Inițial, acest studiu a fost publicat online pe 20 octombrie 2010. Cercetătorii au efectuat o metaanaliză a 17 studii separate care s-au ocupat în total de 5057 de pacienți cu lupus eritematos sistemic, cu scopul de a examina în mod cuprinzător legătura dintre lupus și tulburările neuropsihiatrice. Mult mai devreme, într-un studiu din 2001, a fost observată o corelație puternică între lupus și tulburările neuropsihiatrice la 46 de pacienți: H. Ainiala, J. Loukkola, J. Peltola, et al., „The Prevalence of Neuropsychiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus", Neurology 57, nr. 3 (August 2001), 496–500. În 2015, cercetătorii au prezentat o analiză actualizată a studiilor care arăta o legătură între bolile autoimune și simptomele neuropsihiatrice: R. Sankowski, S. Mader și S. I. Valdés-Ferrer, „Systemic Inflammation and the Brain: Novel Roles of Genetic, Molecular, and Environmental Cues as Drivers of Neurodegeneration", Frontiers in Cellular Neuroscience 9 (Februarie 2015), 1–20.

3. Y. Shoenfeld, O. Gendelman, S. Tiosano, et al., „High Proportions of Dementia Among SLE Patients: A Big Data Analysis", International Journal of Geriatric Psychiatry 33, nr. 3 (Martie 2018), 531–36.

4. M.E. Benros, B.L. Waltoft, M. Nordentoft, et al., „Autoimmune Diseases and Severe Infections as Risk Factors for Mood Disorders: A Nationwide Study", JAMA Psychiatry 70, nr. 8 (August 2013), 812–

20. Aceste cercetări s-au desfășurat între 1977 și 2010 și au analizat în total 3,56 milioane de cazuri.

5. I.E. Sommer, D.W. van Bekkum, H. Klein, et al., „Severe Chronic Psychosis after Allogeneic SCT from a Schizophrenic Sibling“, Bone Marrow Transplant 50, nr. 1 (Ianuarie 2015), 153–54.

6. T. Miyaoka, R. Wake, S. Hashioka, et al., „Remission of Psychosis in Treatment-Resistant Schizophrenia following Bone Marrow Transplantation: A Case Report“, Frontiers in Psychiatry 8, nr. 174 (Septembrie 2017), doi:10.3389/fpsyt.2017.00174.

7. Infecțiile care atacau direct creierul, cum ar fi meningita, erau și ele excepții de la această regulă a creierului ca fiind privilegiat imunitar.

capitolul 1: Neurobiolog din întâmplare

1. Emily Underwood a relatat aceasta în articolul „This Woman May Know a Secret to Saving the Brain's Synapses“, Science (18 august 2016), www.sciencemag.org/news/2016/08/woman-may-know-secret-saving-brain-s-synapses (accesat pe 29 octombrie 2017).

2. R. Douglas Fields, The Other Brain (New York: Simon & Schuster, 2011).

3. A. Nimmerjahn, F. Kirchhoff și F. Helmchen, „Resting Microglial Cells Are Highly Dynamic Surveillants of Brain Parenchyma in Vivo“, Science 308, nr. 5726 (27 mai 2005), 1314–18.

4. F. Ginhoux, M. Greter, M. Leboeuf, et al., „Fate Mapping Analysis Reveals That Adult Microglia Derive from Primitive Macrophages“, Science 330, nr. 6005 (Noiembrie 2010), 841–45. În cartea lor recentă, Vladimir Maletic și Charles Raison dezvăluie faptul că microgliile sunt prezente încă din primele momente ale dezvoltării neurale, înaintea altor celule gliale: „La drept vorbind, strămoșii microgliali au migrat din sacul gălbenușului și s-au alăturat dezvoltării tubului neural, precedând apariția predecesorilor astrocite/oligoendrocite… Parteneriatul timpuriu dintre neuroni și microglii demonstrează rolul lor cardinal în dezvoltarea creierului.“ Vladimir Maletic and Charles Raison, The New Mind-Body Science of Depression (New York: W. W. Norton, 2017), 263.

5. A. Laria, A.M. Lurati, M. Marrazza, et al., „The Macrophages in Rheumatic Diseases“, Journal of Inflammation Research 9 (Februarie 2016), 1–11.

6. B. Stevens, N.J. Allen, L.E. Vasquez, et al., „The Classical Complement Cascade Mediates CNS Synapse Elimination“, Cell 131, nr. 6 (14 decembrie 2007), 1164–78.

capitolul 2: trei metri într-o fântână de zece

1. Pe blogul ei, Brain Pickings, Maria Popova vorbește despre un citat din scrierile despre depresie ale lui Vincent van Gogh într-un eseu intitulat: „What Depression Is Really Like“, www.brain pickings.org/2016/02/09/depression-william-styron-darkness-visible/ (accesat pe 15 noiembrie 2017).

2. William Styron, Darkness Visible (New York: Random House, 1990), 36–37.

3. William Styron, Darkness Visible (New York: Random House, 1990), 37.

4. Ibid.

5. Matt Simon, „Fantastically Wrong: The Theory of the Wandering Wombs That Drove Women to Madness“, Wired, 7 mai 2014, www.wired.com/2014/05/ fantastically-wrong-wandering-womb/ (accesat pe 29 noiembrie 2017). Simon s-a inspirat din eseul lui Helen King „Once Upon a Text: Hysteria from Hippocrates“, care apare în cartea Hysteria Beyond Freud de Sander L. Gilman, Helen King, Roy Porter, G.S. Rousseau și Elaine Showalter (Berkeley: University of California Press, 1993).

6. Thomas Insel, „Transforming Diagnosis“, National Institute of Mental Health (29 aprilie 2013), www.nimh.nih.gov/ about/directors/ thomas-insel/blog/2013/transforming-diagnosis.shtml (accesat pe 9 octombrie 2017).

capitolul 3: Activări benigne în creier

1. B. Stevens, B.A. Barres, N.J. Allen, et al., „The Classical Complement Cascade Mediates CNS Synapse Elimination“, Cell 131, nr. 6 (Decembrie 2007), 1164–78; G.R. Howell, D.G. Macalinao, G.L. Sousa, et al., „Molecular Clustering Identifies Complement and Endothelin Induction as Early Events in a Mouse Model of Glaucoma“, Journal of Clinical Investigation 121, nr. 4 (Aprilie 2011), 1429–44.

2. D.P. Schafer, E.K. Lehrman, A.G. Kautzman, et al., „Microglia Sculpt Postnatal Neural Circuits in an Activity and Complement-Dependent Manner“, Neuron 74, nr. 4 (Mai 2012), 691–705.

3. R.C. Paolicelli, G.Bolasco, F.Pagani, et al., „Synaptic Pruning by Microglia Is Necessary for Normal Brain Development“, Science 333, nr. 6048 (9 septembrie 2011), 1456–58.

4. Lisa Bain, Noam I. Keren și Sheena M. Posey Norris, Biomarkers of Neuroinflammation: Proceedings of a Workshop (Washington, DC: National Academies Press, 2018), 18.

5. A. Miyamoto, H. Wake, W. Ishikawa, et al., „Microglia Contact Induces Synapse Formation in Developing Somatosensory Cortex“, Nature Communications (25 august 2016), 12540.

6. S.J. Yu, J.W. VanRyzin, M. Perez-Pouchoulen, et al., „Temporary Depletion of Microglia during the Early Postnatal Period Induces Lasting Sex-Dependent and Sex-Independent Effects on Behavior in Rats“, eNeuro 3, nr. 6 (Noiembrie — Decembrie 2016), dx.doi.org/10.1523/ENEURO.0297-16.2016.

7. B. Stevens, S. Hong, B.A. Barres, et al., „Complement and Microglia Mediate Early Synapse Loss in Alzheimer Mouse Models“, Science 352, nr. 6286 (Mai 2016), 712–16.

8. Emily Underwood, „This Woman May Know a Secret to Saving the Brain’s Synapses“, Science (August 18, 2016), www.sciencemag.org/news/2016/08/woman-may-know-secret-saving-brain-s-synapses (accesat pe 19 octombrie 2017).

9. M.L. MacDonald, J. Alhassan, J.T. Newman, et al., „Selective Loss of Smaller Spines in Schizophrenia“, American Journal of Psychiatry 174, nr. 6 (1 iunie 2017), 586–94; D.A. Lewis, S.J. Dienel și H.H. Bazmi, „Development of Transcripts Regulating Dendritic Spines in Layer 3 Pyramidal Cells of the Monkey Prefrontal Cortex: Implications for the Pathogenesis of Schizophrenia“, Neurobiology of Disease 105 (Septembrie 2017), 132–41.

10. A. Sekar, R. Bialas, H. de Rivera, et al. „Schizophrenia Risk from Complex Variation of Complement Component 4“, Nature 530, nr. 7589 (2016), 177–83; Lisa Bain, Noam I. Keren și Sheena M. Posey Norris, Biomarkers of Neuro-inflammation: Proceedings of a Workshop (Washington, DC: National Academies Press, 2018), 19–34.

capitolul 4: Celule microgliale pretutindeni

1. J.E. Lin, T.C. Neylan, E. Epel, et al., „Association of Childhood Adversity and Adulthood Trauma with C-Reactive Protein: A Cross-Sectional Population-Based Study“, Brain, Behavior, and Immunity 53 (Martie 2016), 105–12.

2. B. Labonté, M. Suderman, G. Maussion, et al., „Genome-Wide Epigenetic Regulation by Early Life Trauma“, Archives of General Psychiatry 69, nr. 7 (Iulie 2012), 722–31; S. E. Romens, J. McDonald, J. Svaren, et al., „Associations Between Early Life Stress and Gene Methylation in Children“, Child Development 86, nr. 1 (Ianuarie/ Februarie 2015); M.J. Meaney și M. Szyf, „Environmental Programming of Stress Responses Through DNA Methylation: Life at the Interface Between a Dynamic Environment and a Fixed Genome“, Dialogues, Clinical Neuroscience 7, nr. 2 (2005), 103–23; și M. Suderman, P.O. McGowan, A. Sasaki, et al., „Conserved Epigenetic Sensitivity to Early Life Experience in the Rat and Human Hippocampus“, Proceedings of the National Academy of Sciences 109, supl. 2 (16 octombrie 2012), 17266–72.

3. N. Weder, H. Zhang, K. Jensen, et al., „Child Abuse, Depression, and Methylation in Genes Involved with Stress, Neural Plasticity, and Brain Circuitry“, Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 53, nr. 4 (Aprilie 2014), 417–24.

4. S.R. Dube, D. Fairweather, W.S. Pearson, et al., „Cumulative Childhood Stress and Autoimmune Diseases in Adults“, Psychosomatic Medicine 71, nr. 2 (Februarie 2009), 243–50; M. Dong, W.H. Giles, V.J. Felitti, et al., „Insights into Causal Pathways for Ischemic Heart Disease: Adverse Childhood Experiences Study“, Circulation 110, nr. 13 (28 septembrie 2004), 1761–66; D.W. Brown, R.F. Anda, V.J. Felitti, et al., „Adverse Childhood Experiences Are Associated with the Risk of Lung Cancer: A Prospective Cohort Study“, BioMed Central Public Health (19 ianuarie 2010), 20; și R.D. Goodwin și M.B. Stein,

„Association Between Childhood Trauma and Physical Disorders Among Adults in the United States“, Psychological Medicine 34, nr. 3 (Aprilie 2004), 509–20. Pentru mai multe detalii despre relația dintre scorurile EAC și boală, vezi www.cdc.gov/ace/outcomes.htm. B. Z. Yang, H. Zhang, G. Wenjing, et al., „Child Abuse and Epigenetic Mechanisms of Disease Risk“, American Journal of Preventive Medicine 44, nr. 2 (Februarie 2013), 101–17.

5. D.P. Chapman, C.L. Whitfield, V.J. Felitti, et al., „Adverse Childhood Experiences and the Risk of Depressive Disorders in Adulthood“, Journal of Affective Disorders 82, nr. 2 (15 octombrie 2004), 217–25.

6. M.A. Sheridan, N.A. Fox, C.H. Zeanah, et al., „Variation in Neural Development as a Result of Exposure to Institutionalization Early in Childhood“, Proceedings of the National Academy of Sciences 109, nr. 32 (7 august 2012), 12927–32.

7. L. Schmaal, D. J. Veltman, T.M. van Erp, et al., „Subcortical Brain Alterations in Major Depressive Disorder: Findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group“, Molecular Psychiatry 21, nr. 6 (Iunie 2016), 806–12.

8. R. J. Herringa, R. M. Birn, P. L. Ruttle, et al., „Childhood Maltreatment Is Associated with Altered Fear Circuitry and Increased Internalizing Symptoms by Late Adolescence“, Proceedings of the National Academy of Sciences 110, nr. 47 (19 noiembrie 2013), 19119–24; E. R. Edmiston, F. Wang, C. M. Mazure, et al., „Corticostriatal-Limbic Gray Matter Morphology in Adolescents with Self-Reported Exposure to Childhood Maltreatment“, Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 165, nr. 12 (Decembrie 2011), 1069–77; și J. Czerniawski și J. F. Guzowski, „Acute Neuroinflammation Impairs Context Discrimination Memory and Disrupts Pattern Separation Processes In Hippocampus“, Journal of Neuroscience 34, nr. 37 (10 septembrie 2014), 12470–80.

9. R. Haapakoski, J. Mathieu, K. P. Ebmeier, et al., „Cumulative Meta-Analysis of Interleukins 6 and Iβ, Tumour Necrosis Factor α and C-Reactive Protein in Patients with Major Depressive Disorder“, Brain, Behavior, and Immunity 49 (Octombrie 2015), 206–15; și M. S. Cepeda, P. Stang și R. Makadia, „Depression Is Associated with High Levels of C-Reactive Protein and Low Levels of Fractional Exhaled Nitric Oxide: Results from the 2007–2012 National Health and Nutrition Examination Surveys“, Journal of Clinical Psychiatry 77, nr. 12 (Decembrie 2016), 1666–71.

10. Lisa Bain, Noam I. Keren și M. Posey Norris, Biomarkers of Neuroinflammation: Proceedings of a Workshop (Washington, DC: National Academies Press, 2018), 34.

11. G. M. Khandaker, R. M. Pearson, P. B. Jones, et al., „Association of Serum Interleukin 6 and C-Reactive Protein in Childhood with Depression and Psychosis in Young Adult Life: A Population-Based Longitudinal Study“, JAMA Psychiatry 71, nr. 10 (Octombrie 2014), 1121–28.

12. R.N. Spengler, V. Fasick, S. Samankan, et al., „The Hippocampus and TNF: Common Links Between Chronic Pain and Depression“, Neuroscience & Behavioral Review 53 (Iunie 2015), 139–59.

13. E. Brietzke, L. Sterts, B.S. Fernandes, et al., „Comparison of Cytokine Levels in Depressed, Manic and Euthymic Patients with Bipolar Disorder“, Journal of Affective Disorders 116, nr. 3 (August 2009), 214–17; H. Yamamori, T. Ishima, Y. Yasuda, et al., „Assessment of a Multi-Assay Biological Diagnostic Test for Mood Disorders in a Japanese Population“, Neuroscience Letters 612 (26 ianuarie 2016), 167–71; F. Dickerson, E. Katsafanas, L. A. Schweinfurth, et al., „Immune Alterations in Acute Bipolar Depression“, Acta Psychiatrica Scandinavica 132, nr. 3 (Septembrie 2015), 204–10.

14. R. Hou, M. Garner, C. Holmes, et al., „Peripheral Inflammatory Cytokines and Immune Balance in Generalised Anxiety Disorder: Case-Controlled Study“, Brain, Behavior, and Immunity 62 (Mai 2017), 212–18; H. Engler, P. Brendt, J. Wischermann, et al., „Selective Increase of Cerebrospinal Fluid IL-6 During Experimental Systemic Inflammation in Humans: Association with Depressive Symptoms“, Molecular Psychiatry 22 (Octombrie 2017), 1448–54; A.H. Miller și C.L. Raison, „The Role of Inflammation in Depression: From Evolutionary Imperative to Modern Treatment Target“, Nature Reviews: Immunology 16 (Decembrie 2015), 22–34; M.B. Howren, D.M. Lamkin și J. Suls, „Associations of Depression with C-Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A Meta-Analysis“, Psychosomatic Medicine 71, nr. 2 (Februarie 2009), 171–86; Y. Dowlati, N. Herrmann, W. Swardfager, et al., „A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression“, Biological Psychiatry 67 nr. 5 (1 martie 2010), 446–57; Lisa Bain, Noam I. Keren și Sheena M. Posey Norris, Biomarkers of Neuroinflammation: Proceedings of a Workshop (Washington, DC: National Academies Press, 2018), 25.

15. F. P. Hartwig, M. C. Borges, B. L. Horta, et al., „Inflammatory Biomarkers and Risk of Schizophrenia: A 2-Sample Mendelian

Randomization Study“, JAMA Psychiatry 74, nr. 12 (Decembrie 2017), 1226–33.

16. C.L. Raison, C.A. Lowry, G.A.W. Rook, „Inflammation, Sanitation and Consternation: Loss of Contact with Co-Evolved, Tolerogenic Micro-Organisms and the Pathophysiology and Treatment of Major Depression“, Archives of General Psychiatry 67, nr. 12 (Decembrie 2010), 1211–24.

17. F. Dickerson, H. C. Wilcox, M. Adamos, et al., „Suicide Attempts and Markers of Immune Response in Individuals with Serious Mental Illness“, Journal of Psychiatric Research 87 (Aprilie 2017), 37–43; F. Dickerson, M. Adamos, E. Katsafanas, et al., „The Association Between Immune Markers and Recent Suicide Attempts in Patients with Serious Mental Illness: A Pilot Study“, Psychiatry Research 255 (Septembrie 2017), 8–12.

18. Moises Velasquez-Manoff, „When the Body Attacks the Mind“, The Atlantic (iulie/august 2016), www.theatlantic.com/ magazine/ archive/2016/07/when-the-body-attacks-the-mind/485564/ (accesat pe 12 octombrie 2017).

19. G.B. Choi, Y. S. Yim, H. Wong, et al., „The Maternal Interleukin-17a Pathway in Mice Promotes Autism-Like Phenotypes in Offspring“, Science 351, nr. 6276 (26 februarie 2016), 933–39.

20. T. Kreisel, M.G. Frank, T. Licht, et al., „Dynamic Microglial Alterations Underlie Stress-Induced Depressive-Like Behavior and Suppressed Neurogenesis“, Molecular Psychiatry 19, nr. 6 (Iunie 2014), 699–709.

21. Ibid.

22. G. Singhal și B.T. Baune, „Microglia: An Interface Between the Loss of Neuroplasticity and Depression“, Frontiers in Cellular Neuroscience 11 (8 septembrie 2017), 270.

23. E. Setiawan, A.A. Wilson, R. Mizrahi, et al., „Role of Translocator Protein Density, a Marker of Neuroinflammation, in the Brain During Major Depressive Episodes“, JAMA Psychiatry 72, nr. 3 (Martie 2015), 268–75.

24. S. Attwells, E. Setiawan, A.A. Wilson, et al., „Inflammation in the Neurocircuitry of ObsessiveCompulsive Disorder“, JAMA Psychiatry 74, nr. 8 (August 2017), 833–40.

25. A. R. Bialas, J. Presumey, A. Das, et al., „Microglia-Dependent Synapse Loss in Type 1 Interferon-Mediated Lupus“, Nature 546, nr. 7659 (22 iunie 2017), 539–43.

26. C.F. Lucchinetti, F.G. Bogdan, B.F. Popescu, et al., „Inflammatory Cortical Demyelination in Early Multiple Sclerosis“, New England Journal of Medicine 365, nr. 23 (8 decembrie 2011), 2188–97; R. Sankowski, S. Mader și S.I. Valdes-Ferrer, „Systemic Inflammation and the Brain: Novel Roles of Genetic, Molecular, and Environmental Cues as Drivers of Neurodegeneration“, Frontiers in Cellular Neuroscience 9 (2 februarie 2015), 28.

27. D.R. van Langenberg, G.W. Yelland, S.R. Robinson, et al., „Cognitive Impairment in Crohn's Disease Is Associated with Systemic Inflammation, Symptom Burden and Sleep Disturbance“, United European Gastroenterology Journal 5, nr. 4 (Iunie 2017), 579–87.

28. Ibid. Nota autorilor studiului: „Deși bazele acestui efect nu sunt înțelese pe deplin, experimentele pe rozătoare au arătat că inflamația colonului are drept rezultat o creștere a activității inflamatorii în microgliile din hipocamp, ceea ce cauzează o deteriorare profundă a răspunsurilor post-sinaptice. Dacă astfel de diminuări ale sensibilității de răspuns survin la oamenii cu boala celiacă, acestea ar putea explica cu ușurință timpii mai mari de răspuns observați în studiul de față.“ Vezi și K. Riazi, M.A. Galic, A.C. Kentner, et al., „Microglia-Dependent Alteration of Gluamatergic Synaptic Transmission and Plasticity in the Hippocampus During Peripheral Inflammation“, Journal of Neuroscience 35, nr. 12 (25 martie 2015), 4942–52.

29. Virginia Hughes, „Brain Imaging Study Points to Microglia as Autism Biomarker“, Spectrum, 10 ianuarie 2013, spectrumnews.org/news/brain-imaging-study-points-to-microglia-as-autism-biomarker/ (accesat pe 12 octombrie 2017); și J.L. Frost și D.P. Schafer, „Microglia: Architects of the Developing Nervous System“, Trends in Cell Biology 26, nr. 8 (1 august 2016), 587–96.

30. S. Katsuaki, G. Sugihara, Y. Ouchi, et al., „Microglial Activation in Young Adults with Autism Spectrum Disorder“, JAMA Psychiatry 70, nr. 1 (Ianuarie 2013); Y. Mizoguchi și A. Monji, „Microglial Intracellular Ca2+ Signaling in Synaptic Development and Its Alterations in Neurodevelopmental Disorders“, Frontiers in Cellular Neuroscience 11 (17 martie 2017), 69; și S. Gupta, S.E. Ellis, F.N. Ashar, et al., „Transcriptome Analysis Reveals Dysregulation of Innate Immune Response Genes and Neuronal Activity-Dependent Genes in Autism“, Nature Communications 5 (Decembrie 2014), 5748.

31. S.R. Subramaniam și H.J. Federoff, „Targeting Microglial Activation States as a Therapeutic Avenue in Parkinson's Disease", Frontiers in Aging Neuroscience 9 (Iunie 2017), 176.

32. M.J. Vasek, C. Garber, D. Dorsey, et al., „A Complement-Microglial Axis Drives Synapse Loss during Virus-Induced Memory Impairment", Nature 534, nr. 7608 (Iunie 2016), 538–43.

33. W.W. Eaton, M.G. Pedersen, P.R. Nielsen, et al., „Autoimmune Diseases, Bipolar Disorder, and Non-Affective Psychosis", Bipolar Disorders 12, nr. 6 (Septembrie 2010), 638–46.

34. J. Euesden, A. Danese, C.M. Lewis, et al., „A Bidirectional Relationship Between Depression and the Autoimmune Disorders: New Perspectives from the National Child Development Study", PLOS One 12, nr. 3 (6 martie 2017), e0173015.

35. Thomas Kuhn, filosof al științei din secolul XX, s-a referit la acest decalaj dintre descoperirea științifică și o schimbare de paradigmă care are loc în înțelegerea științifică a „științei normale". Astfel, Kuhn a argumentat că știința are o natură conservatoare, nefiind dispusă să abandoneze idei fără dovezi convingătoare. Majoritatea covârșitoare a oamenilor de știință acceptă o singură ideologie științifică în calitate de punct de pornire de la care să-și formeze propriul lor punct de vedere — cărarea de pe care vizualizează întregul peisaj științific — până în punctul în care nu pot răsturna acea ideologie, chiar dacă cercetările încep să arate că îi duce pe un drum greșit.

capitolul 5: O punte către creier

1. Matt Haig, „Kurt Cobain Was Not a 'Tortured Genius,' He Had an Illness", The Telegraph, 5 aprilie 2015. În acest articol, Haig scrie: „Neuroștiința este o știință aflată în faza copilăriei, având abia un secol vechime, iar înțelegerea noastră științifică a creierului nu e nici pe departe așa cum ne-ar plăcea să fie. Știm mai multe despre sateliții lui Jupiter, decât despre ce se află înăuntrul craniilor noastre." Puteți citi acest articol excelent aici: www.telegraph.co.uk/men/ thinking-man/11515605/Kurt-Cobain-was-not- a-tortured-genius-he-had-an-illness.html (accesat pe 5 noiembrie 2017).

2. J. Kipnis, H. Cohen, M. Cardon, et al., „T-Cell Deficiency Leads to Cognitive Dysfunction: Implications for Therapeutic Vaccination of Schizophrenia and Psychiatric Conditions", Proceedings of the

National Academy of Sciences 101, nr. 21 (Mai 2004), 8180–85.

3. I. Shaked, Z. Porat, R. Gersner, et al., „Early Activation of Microglia as Antigen-Presenting Cells Correlates with T Cell–Mediated Protection and Repair of the Injured Central Nervous System“, Journal of Neuroimmunology 146, nr. 1–2 (Ianuarie 2004), 84–93.

4. N. C. Derecki, A. N. Cardani, C. H. Yang, et al., „Regulation of Learning and Memory by Meningeal Immunity: A Key Role for IL-4“, Journal of Experimental Medicine 207, nr. 5 (Mai 2010), 1067–80. Anterior, în 2006, Kipnis mai publicase un articol în care investiga dacă era posibil, ținând cont de dovezile tot mai multe care sugerau că bolile neurodegenerative ale sistemului nervos central erau, de asemenea, asociate cu inflamația, ca toate bolile neurodegenerative să fie chiar asociate cu imunitatea anormală. M. Schwartz, O. Butovsky și J. Kipnis, „Does Inflammation in an Autoimmune Disease Differ from Inflammation in Neurodegenerative Diseases? Possible Implications for Therapy“, Journal of Neuroimmune Pharmacology 1, nr. 1 (Martie 2006), 4–10.

5. Aceste experimente au avut loc într-un interval de câteva luni și abia după încercări multiple și după ce au folosit în mod repetat substanțe de contrast pentru vasele limfatice, membrii echipei și-au dat seama că acestea erau într-adevăr vase limfatice.

6. În această secțiune folosesc termenul „markeri“; totuși, Kipnis și colegii săi folosesc termenul „reactivi“ cu referire la acești markeri.

7. Jonathan Kipnis, „The Seventh Sense“, Scientific American, August 2018, 29–35. A. Louveau, I. Smirnov, J. Keyes, et al., „Structural and Functional Features of Central Nervous System Lymphatics“, Nature 523, nr. 7560 (16 iulie 2015), 337–41.

8. M. Absinta, S.K. Ha, G. Nair, et al., „Human and Nonhuman Primate Meninges Harbor Lymphatic Vessels That Can Be Visualized Noninvasively by MRI“, eLife 6 (3 octombrie 2017), e29738. Cercetătorii au reușit să demonstreze că aceste vase limfatice erau prezente atât în creierele de maimuțe, cât și în cele umane.

9. N. Lou, T. Takano, Y. Pei, et al., „Purinergic Receptor P2RY12-

Dependent Microglial Closure of the Injured Blood-Brain Barrier“, Proceedings of the National Academy of Sciences 113, nr. 4 (Ianuarie 26, 2016), 1074–79.

10. A. Louveau, B.A. Plog, S. Antila, et al., „Understanding the Functions and Relationships of the Glymphatic System and Meningeal Lymphatics“, Journal of Clinical Investigation 127, nr. 9 (Septembrie 2017), 3210–19.

capitolul 6: „Nu par să existe soluții noi“

1. R. Mojtabai, M. Olfson și B. Han, „National Trends in the Prevalence and Treatment of Depression in Adolescents and Young Adults“, Pediatrics 138, nr. 6 (Decembrie 2016), e20161878.

2. J. Breslau, S. E. Gilman, B. D. Stein, et al., „Sex Differences in Recent First-Onset Depression in an Epidemiological Sample of Adolescents“, Translational Psychiatry 7, nr. 5 (Mai 2017), e1139.

3. Ibid.

4. „Major Depression: Prevalence of Major Depressive Episode Among Adolescents“, National Institute of Mental Health, www.nimh.nih.gov/health/statistics/prevalence/major-depression-among-adolescents.shtml (accesat pe 6 noiembrie 2017).

5. „Rising Mental Health Issues Facing Our Children, in Five Charts“, The Atlantic, 2014, www.theatlantic.com/sponsored/athena-where-does-it-hurt/ (accesat pe 6 noiembrie 2017).

6. Ibid.

7. G. Plemmons, „Trends in Suicidality and Serious Self-Harm for Children 5–17 Years at 32 U.S. Children's Hospitals, 2008–2015“, prezentat pe 7 mai 2017 la Întrunirea Societăților Pediatrice Universitare din San Francisco. Statele Unite nu sunt nici pe departe singure în această tendință. Astfel, în ultimii șase ani, în Canada, s-a produs o creștere cu o treime a vizitelor la secțiile de urgențe pentru copii și adolescenți care prezentau probleme de sănătate mintală și adicție. S. Gandhi, M. Chiu, K. Lam, et al., „Mental Health Service Use

Among Children and Youth in Ontario: Population-Based Trends over Time“, Canadian Journal of Psychiatry 61, nr. 2 (Februarie 2016), 119–24. Doar în ultimii cinci ani, tentativele de sinucidere în rândul adolescenților au crescut cu 23%, iar numărul adolescenților cu vârste între 13 și 18 ani care s-au sinucis a crescut cu 31%. J. M. Twenge, T. E. Joiner, M. L. Rogers, et al., „Increases in Depressive Symptoms, Suicide-Related Outcomes, Suicide Rates Among U.S. Adolescents After 2010 and Links to Increased New Media Screen Time“, Clinical Psychological Science (publicat online pe 14 noiembrie 2017), 1–15. De asemenea, sinuciderea a devenit a doua cauză principală a decesului printre generațiile Y (milenialii) și iGen, cu vârste între 15 și 34 de ani. „Suicide Is a Leading Cause of Death in the United States“, National Institute of Mental Health, www.nimh.nih.gov/health/statistics/suicide/index.shtml#part_154968 (accesat pe 6 noiembrie 2017).

8. A. Case și A. Deaton, „Rising Morbidity and Mortality in Midlife Among White Non-Hispanic Americans in the 21st Century“, Proceedings of the National Academy of Sciences 112, nr. 49 (Decembrie 2015), 15078–83. La persoanele de vârstă mijlocie, creșterea cazurilor de depresie, sinucideri și supradoze de droguri au cauzat o sporire a mortalității, scriu acești doi cercetători de la Princeton: „Articolul de față demonstrează o creștere marcată a mortalității din toate cauzele în rândul bărbaților și femeilor de vârstă mijlocie, albi, non-hispanici, din Statele Unite, între 1999 și 2013. Această schimbare a inversat decenii de progres în privința mortalității și a fost unică pentru Statele Unite; în niciuna dintre țările bogate nu a avut loc o asemenea răsturnare… Declinurile auto-raportate în materie de sănătate fizică, sănătate mintală și capacitate de a desfășura activități legate de traiul zilnic, precum și creșteri ale durerii cronice și incapacității de a munci, alături de deteriorările măsurate clinic ale funcționării ficatului, toate arată suferința tot mai mare a acestei populații… Dacă valorile mortalității populației albe cu vârsta cuprinsă între 45 și 54 de ani s-ar fi menținut la nivelul din 1998, în perioada 1999-2013 ar fi fost evitate 96 000 de decese (7 000 doar în 2013). Dacă aceste valori ar fi continuat să scadă cu rata din perioada anterioară (1979 — 1998), în perioada 1999 — 2013 ar fi fost evitate o jumătate de milion de decese. Declinuri concurente ale sănătății fizice, sănătății mintale și capacității de a munci, creșteri ale raportărilor privind durerile și valori deteriorate ale funcției hepatice, toate arată spre o suferință crescândă în perioada vârstei mijlocii.“ Astăzi, tulburarea majoră de depresie este cea mai des întâlnită formă de dizabilitate pe plan mondial. „Data on Behavioral Health in the United States“, American Psychological Association, www.apa.org/

helpcenter/ data-behavioral-health.aspx (accesat pe 6 noiembrie 2017). Bineînțeles, incidențele crescânde ale tulburărilor de sănătate mentală nu sunt doar o problemă americană: tulburările depresive majore se numără printre primele zece cauze de deteriorare a sănătății în toate țările lumii, exceptând patru dintre acestea. C.J.L. Murray și A. D. Lopez, „Measuring Global Health: Motivation and Evolution of the Global Burden of Disease Study“, Lancet 390, nr. 10100 (16 septembrie 2017), 1460–64. În Anglia, în orice moment dat, o șesime din populația cu vârste între 16 și 64 de ani are o problemă de sănătate mintală diagnosticată. David Brown și Nick Triggle, „Mental Health: 10 Charts on the Scale of the Problem“, BBC News, 30 septembrie 2017, www.bbc.com/news/health-41125009 (accesat pe 6 noiembrie 2017). Iar în 2016, 1,1 miliarde de oameni din toată lumea trăiau cu tulburări psihologice și psihiatrice și cu probleme legate de abuzul de substanțe.

9. J. A. Phillips, A.V. Robin, C.N. Nugent, et al., „Understanding Recent Changes in Suicide Rates Among the Middle-aged: Period or Cohort Effects?“ Public Health Report 125, nr. 5 (Septembrie — Octombrie 2010), 680–88. Potrivit Centrului pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC), în 2015, sinuciderea a fost a zecea cauză de deces în Statele Unite, anual pierzându-și viața în acest mod 44 000 de oameni. Sau, altfel spus, peste 100 de americani se sinucid în fiecare zi. Vezi reportajul radio al reporterului Jack Rodolico, „Heorin Diaries“, difuzat în cadrul emisiunii Reveal pe 26 octombrie 2017, care a prezentat statisticile recente privind morțile cauzate de consumul de heroină și opioide în Statele Unite, www.revealnews.org/ episodes/heroin-diaries/ (accesat pe 6 decembrie 2017).

10. Ibid.

capitolul 7: O epidemie modernă de tulburări cerebrale

1. S. Gagneux, „Host-Pathogen Coevolution in Human Tuberculosis“, Philosophical Translations of the Royal Society of London, Biological Sciences 364, nr. 159 (19 martie 2012), 850–59.

2. G.M. Slavich and M.R. Irwin, „From Stress to Inflammation and Major Depressive Disorder: A Social Signal Transduction Theory of Depression“, Psychological Bulletin 140, nr. 3 (Mai 2014), 774–815.

3. Dr. Jonathan Kipnis a investigat legătura dintre sistemul imunitar și comportamentul social. El a formulat ipoteza potrivit căreia, din perspectivă evoluționistă, pe măsură ce oamenii au devenit mai sociali, au început să genereze un răspuns imunitar mai puternic, mai robust pentru a rezista în fața tuturor patogenilor contagioși pe care și-i transmit unii altora când sunt în proximitate strânsă. Aceasta a slujit unui imperativ biologic: bărbații și femeile aveau nevoie să socializeze și să formeze legături pentru a avea copii și a permite speciei umane să meargă mai departe. În mod ingenios, creierele noastre și microbii au evoluat într-o manieră care să ne permită să fim mai sociali, pe de o parte, dar și mai protejați față de patogeni, pe de alta — crescându-ne răspunsul general cotidian prin citokine la microbi și patogeni, astfel încât să putem supraviețui aflându-ne preponderent în situații sociale în majoritatea timpului, să ne îndrăgostim și/sau să ne lăsăm în seama dorințelor sexuale și să avem cât mai mulți copii. (Acest nivel de bază crescut al răspunsului imunitar inflamator este foarte diferit de mult mai popularizata „furtună de citokine“ pe care o întâlnim în timpuri de boală sau ca răspuns la pericole și în situații de depresie.) Aceasta înseamnă că un răspuns imunitar prea scăzut poate fi de asemenea problematic. De exemplu, Kipnis a descoperit recent că, atunci când elimini anumite mesaje ale citokinelor din spațiile meningeale, șoarecii își pierd în întregime sociabilitatea. Se schimbă tipare ale circuitisticii neurale din regiunea lobilor frontali ai creierului, o zonă responsabilă pentru personalitate și comportamentele cotidiene. Acestea s-au dovedit a fi similare schimbărilor de circuitistică pe care le întâlnim la persoanele cu autism. Mesajele pe care sistemul imunitar al corpului le trimite către creier trebuie să fie într-o gamă normală perfect definită: nu pot fi nici prea multe, dar nici prea puține. Creierul trebuie să le primească exact așa cum trebuie — iar patogenii ne-au ajutat, de-a lungul multor secole, să ne dăm seama cum să facem aceasta. În opinia lui Kipnis: „O parte din personalitatea noastră s-ar putea să fie dictată de fapt de sistemul nostru imunitar.“ A. J. Filiano, Y. Xu, N. J. Tustison, et al., „Unexpected Role of Interferon-γ in Regulating Neuronal Connectivity and Social Behaviour“, Nature 535, nr. 7612 (12 iulie 2016), 425–29.

4. L.L. Williamson, E.A. McKenney, Z.E. Holzknecht, et al., „Got Worms? Perinatal Exposure to Helminths Prevents Persistent Immune Sensitization and Cognitive Dysfunction Induced by Early-Life Infection“, Brain, Behavior, and Immunity 51 (Ianuarie 2016), 14–28.

5. Pentru mai multe informații pe acest subiect, vezi cartea mea The Autoimmune Epidemic: Bodies Gone Haywire in a World out of Balance (New York: Touchstone, 2008).

6. C.L. Raison and A.H. Miller, „Pathogen-Host Defense in the Evolution of Depression: Insights into Epidemiology, Genetics, Bioregional Differences and Female Preponderance“, Neuropsychopharmacology 42, nr. 1 (Ianuarie 2017), 5–27.

7. M.G. Frank, L.K. Fonken, S.D. Dolzani, et al., „Immunization With Mycobacterium Vaccae Induces an Anti-Inflammatory Milieu in the CNS: Attenuation of Stress Induced Microglial Priming, Alarming and Anxiety-Like Behavior“, Brain, Behavior, and Immunity 73 (Octombrie 2018), 352–63.

8. A.H. Miller and C.L. Raison, „The Role of Inflammation in Depression: From Evolutionary Imperative to Modern Treatment Target“, Nature Reviews: Immunology 16 (Ianuarie 2016), 22–34.

9. Puteți afla mai multe despre modul în care genele care influențează depresia au întărit totodată și sistemele imunitare ale strămoșilor noștri din articolul lui Brian Gabriel „The Evolutionary Advantage of Depression“, The Atlantic, 2 octombrie 2012.

10. Editorialul recent al lui Ian Black, „The Boys Are Not All Right“, publicat în New York Times pe 21 februarie 2018, nu abordează direct efectul factorilor de stres social asupra creierului masculin în dezvoltare; totuși, Black argumentează cu tărie că atacurile armate din școli din zilele noastre sunt un semn că tinerii bărbați de astăzi nu sunt OK, că sunt prizonieri ai „aceluiași model sufocant și perimat al masculinității, în care forța este măsura bărbăției, în care nu poți fi vulnerabil fără a fi emasculat și în care a fi bărbat înseamnă să deții puterea asupra altora“. Aceasta, cuplată cu o incapacitate de a înțelege cum să-ți exprimi durerea, teama, vulnerabilitatea sau tandrețea, îi lasă pe bărbați în situația de a avea de ales între retragere în sine și furie. După părerea mea, acesta este cu siguranță un factor de stres social asupra creierelor în dezvoltare ale băieților.

11. Această concluzie se bazează pe conversația mea cu Jane Stevens, fondatoare și editoare a ACEsTooHigh și ACEsConnection, website-uri de știri finanțate de Fundația Robert Wood Johnson. Pe 11 noiembrie 2017, Stevens, expert în experiențe adverse ale copilăriei renumit pe plan mondial, mi-a confirmat că utilizarea rețelelor de socializare este acum considerată o experiență adversă a copilăriei.

12. R. Mojtabai, M. Olfson, și B. Han, „National Trends in the Prevalence and Treatment of Depression in Adolescents and Young Adults“, Pediatrics 138, nr. 6 (Decembrie 2016), e20161878.

13. E. Kross, P. Verduyn, E. Demiralp, et al., „Facebook Use Predicts Declines in Subjective Well-Being in Young Adults“, PLOS One 8, nr. 8 (August 2013), e69841; Holly B. Shakya și Nicholas A. Christakis, „A New, More Rigorous Study Confirms: The More You Use Facebook, the Worse You Feel“, Harvard Business Review, 10 aprilie 2017.

14. J. M. Twenge, T.E. Joiner, M.L. Rogers, et al., „Increases in Depressive Symptoms, Suicide Rates Among U.S. Adolescents After 2010 and Links to Increased New Media Screen Time“, Clinical Psychological Science (publicat online pe 14 noiembrie 2017), 1–15.

15. Y. Kelly, A. Zilanawala, C. Booker, et. al., „Social Media Use and Adolescent Mental Health: Findings from the UK Millennium Cohort Study“, EClinicalMedicine (Decembrie 2018), 59–68.

16. Aaron Smith, „Record Shares of Americans Now Own Smartphones, Have Home Broadband“, Fact Tank, Pew Research Center, 12 ianuarie 2017, www.pewresearch.org/fact-tank/2017/01/12/evolution-of-technology/ (accesat pe 7 decembrie 2017).

17. Pew Research Center, „73% of Teens Have Access to a Smartphone; 15% Have Only a Basic Phone“, Amanda Lenhart, Teens, Social Media & Technology Overview 2015, 8 aprilie 2015, www.pewinternet.org/2015/04/09/teens-social-media-technology-2015/pi_2015-04-09_teensandtech_06/ (accesat pe 7 decembrie 2017).

18. J.M. Twenge, A.B. Cooper, T.E. Joiner, et al., „Age, Period, and Cohort Trends in Mood Disorder Indicators and Suicide-Related Outcomes in a Nationally Representative Dataset, 2005–2017“, Journal of Abnormal Psychology 128, nr. 3 (Aprilie 2019), 185–99.

capitolul 8: Transformarea creierului

1. Autorul acestor picturi este Greg Dunn, artist și neurocercetător, care a constatat că tiparele ramificațiilor neuronale pe care le-a observat la microscop îi aminteau de principiile estetice ale artei asiatice. Dunn pictează în stilul sumi-e (tehnică laviu).

2. R. Masgrau, C. Guaza, R.M. Ransohoff, et al., „Should We Stop Saying ‘Glia’ and ‘Neuroinflammation’?“ Trends in Molecular Medicine 23, nr. 6 (Iunie 2017), 486–500.

3. B.A. van der Kolk, H. Hodgdon, M. Gapen, et al., „A Randomized Controlled Study of Neurofeedback for Chronic PTSD“, PLOS One 11, nr. 12 (Decembrie 2016), e0166752; F. Minder, A. Zuberer, D. Brandeis, et al., „Informant-Related Effects of Neurofeedback and Cognitive Training in Children with ADHD Including a Waiting Control Phase: A Randomized-Controlled Trial“, European Child & Adolescent Psychiatry 27, nr. 8 (August 2018), 1055–66; și S. Banerjee și C. Argáez, „Neurofeedback and Biofeedback for Mood and Anxiety Disorders: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines“, CADTH Rapid Response Reports, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Noiembrie 2017).

4. D.M.A. Mehler, M.O. Sokunbi, I. Habes, et al., „Targeting the Affective Brain—A Randomized Controlled Trial of Real-Time fMRI Neurofeedback in Patients with Depression“, Neuropsychopharmacology 43, nr. 13 (Decembrie 2018), 2578–85.

5. Y. Levkovitz, M. Isserles, F. Padberg, et al., „Effi and Safety of Deep Transcranial Magnetic Stimulation for Major Depression: A Prospective Multicenter Randomized Controlled Trial“, World Psychiatry 14, nr. 1 (Februarie 2015), 64–73; M. A. Demitrack și M. E. Thase, „Clinical Significance of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in the Treatment of Pharmacoresistant Depression: Synthesis of Recent Data“, Psychopharmacology Bulletin 42, nr. 2 (2009), 5–38; și Y. Levkovitz, E. V. Harel, Y. Roth, et al., „Deep Transcranial Magnetic Stimulation Over the Prefrontal Cortex: Evaluation of Antidepressant and Cognitive Effects in Depressive Patients“, Brain Stimulation 2, nr. 4 (Octombrie 2009), 188–200.

6. T. Perera, M.S. George, G. Grammer, et al., „The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder“, Brain Stimulation 9, nr. 3 (Mai 2016), 336–46; A. Pascual-Leone, A. Valero-Cabre, J. Amengual, et al., „Transcranial Magnetic Stimulation in Basic and Clinical Neuroscience: A Comprehensive Review of Fundamental Principles and Novel Insights“, Neuroscience & Biobehavioral Reviews 83, nr. 17 (Decembrie 2017), 381-404.

7. A. Pascual-Leone, B. Rubio, M.D. Catala, et al., „Rapid-Rate Transcranial Magnetic Stimulation of Left Dorsolateral Prefrontal Cortex in Drug-Resistant Depression“, Lancet 348, nr. 9022 (Iulie 1996), 233–37.

8. M.S. Kelly, A.J. OliveiraMaria, M. Bernstein, et al., „Initial Response to Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Depression Predicts Subsequent Response“, Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 29, nr. 2 (Primăvara 2017), 179–82. Pascual-Leone a mai constatat și că răspunsul inițial pozitiv al pacientului la SMT poate prezice cât de mult ar putea beneficia pacientul în urma celor 14 — 30 de ședințe care alcătuiesc de regulă un curs de tratament. Până în 2017, s-au acumulat și alte cercetări care demonstrau că SMT poate prezice în mod precis rețelele relevante în depresie, care la rândul lor ajută la vindecarea pacienților. M. J. Dubin, C. Liston, M. A. Avissar, et al., „Network-Guided Transcranial Magnetic Stimulation for Depression“, Current Behavioral Neuroscience Reports 4, nr. 1 (Martie 2017), 70–77.

9. A. Sartorius, L. Kranaster, C. Hoyer, et al., „Antidepressant Efficacy of Electroconvulsive Therapy Is Associated with a Reduction of the Innate Cellular Immune Activity in the Cerebrospinal Fluid in Patients with Depression“, World Journal of Biological Psychiatry 19, nr. 5 (August 2018), 379–89.

10. J.L. Kruse, E. Congdon, R. Olmstead, et al., „Inflammation and Improvement of Depression Following Electroconvulsive Therapy in Treatment-Resistant Depression“, Journal of Clinical Psychiatry 79, nr. 2 (Martie/Aprilie 2018).

11. N. Rimmerman, M. Abargil, L. Cohen, et al., „Microglia Mediate the Anti-Depressive Effects of Electroconvulsive Shock Therapy in Mice Exposed to Chronic Unpredictable Stress“, Brain, Behavior, and Immunity 57, suppl. (Octombrie 2016), e20.

12. J.L. Gallant, A.G. Huth, W.A. de Heer, et al., „Natural Speech Reveals the Semantic Maps That Tile Human Cerebral Cortex“, Nature 532 (Aprilie 2016), 453–58. Tot în 2016, Proiectul Conectomului Uman a oferit de asemenea cercetătorilor cea mai cuprinzătoare hartă a cortexului cerebral alcătuită vreodată — delimitând 97 de noi subzone care apăreau structurate diferit în diverse perioade ale dezvoltării, precum și în diferite boli. M.F. Glasser, T.S. Coalson, E.C. Robinson, et al., „A Multi-Modal Parcellation of Human Cerebral Cortex“, Nature 536, nr. 7615 (11 august 2016), 171–78.

13. Y. Kim, Z. Perova, M.M. Mirrione, et al., „Whole-Brain Mapping of Neuronal Activity in the Learned Helplessness Model of Depression“,

Frontiers in Neural Circuits 10, nr. 3 (3 februarie 2016), eCollection 2016.

14. C. B. Young, T. Chen, J. Keller, et al., „Anhedonia and General Distress Show Dissociable Ventromedial Prefrontal Cortex Connectivity in Major Depressive Disorder“, Translational Psychiatry 6, nr. 5 (Mai 2016), e810.

15. R. Nusslock, E. Harmon-Jones, L.B. Alloy, et al., „Elevated Left Mid-Frontal Cortical Activity Prospectively Predicts Conversion to Bipolar 1 Disorder“, Journal of Abnormal Psychology 121, nr. 3 (August 2012), 592–601, și R. Nusslock, K. Walden și E. Harmon-Jones, „Asymmetrical Frontal Cortical Activity Associated with Differential Risk for Mood and Anxiety Disorder Symptoms: An RDoC Perspective“, International Journal of Psychophysiology 98, nr. 2, pt. 2 (Noiembrie 2015), 249–61. Pascual-Leone a folosit imagistica cu rezonanță magnetică funcțională (IRMf) pentru a distinge patru subtipuri specifice de depresie, pornind de la locul în care apărea o conectivitate cerebrală disfuncțională. În opinia lui, gruparea pacienților pe această bază nu doar că a ajutat la stabilirea diagnosticului, dar și la a prezice dacă pacienții vor răspunde la SMT. A. T. Drysdale, L. Grosenick, J. Downar, et al., „Resting-State Connectivity Biomarkers Define Neurophysiological Subtypes of Depression“, Nature Medicine 23, nr. 1 (Ianuarie 2017), 28–38. Cercetătorii au găsit diferențe specifice în regiunea limbică a creierului, precum și în rețelele frontostriatale, o regiune a traseelor neurale care conectează regiunile lobului frontal cu ganglionii bazali, care mediază funcțiile motrice, cognitivă și comportamentală în interiorul creierului. Alți cercetători au constatat că valorile neurofiziologice ale excitabilității corticale pot fi folosite ca un fel de biomarker pentru a prezice care pacienți vor beneficia cel mai mult în urma stimulării magnetice transcraniene, și că schimbările excitabilității corticale erau legate de diferitele rezultate ale tratamentului prin SMT la pacienții cu tulburare depresivă majoră: B. Kobyashi, I. A. Cook, A. M. Hunter, et al., „Can Neurophysiologic Measures Serve as Biomarkers for the Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment of Major Depressive Disorder?“ International Review of Psychiatry 29, nr. 2 (Aprilie 2017), 98–114.

16. S.H. Ameis, Z.J. Daskalakis, P. Szatmari, et al., „Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Executive Function Deficits in Autism Spectrum Disorder: Clinical Trial Approach“, Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 27, nr. 5 (Iunie 2017), 413–21. Această activitate de pionierat în folosirea

SMT la pacienții cu autism, efectuată de Alvaro Pascual-Leone și Lindsay Oberman cu sprijinul National Institutes of Health, a fost între timp popularizată în cartea lui John Elder Robison Switched On (New York: Spiegel & Grau, 2016).

17. Dr. Livio Luzi, profesor și șef al clinicii de endocrinologie din cadrul IRCCS Policlinico San Donato și al Universității din Milano, a prezentat aceste descoperiri la a 99-a întrunire anuală a Societății de Endocrinologie din Orlando, Florida, pe 3 aprilie 2017. Prezentarea a avut titlul: „Deep Transcranial Magnetic Stimulation (dTMS) Exerts Anti-Obesity Effects via Microbiota Modulation".

18. C.L. Cunningham, V. Martinez-Cerdeno și S.C. Noctor, „Microglia Regulate the Number of Neural Precursor Cells in the Developing Cerebral Cortex", Journal of Neuroscience 33, nr. 10 (6 martie 2013), 4216–33; A. Sierra, S. Beccari, I. Diaz-Aparicio, et al., „Surveillance, Phagocytosis, and Inflammation: How Never-Resting Microglia Influence Adult Hippocampal Neurogenesis", Neural Plasticity (2014), 610343.

19. H.F. Iaccarino, A.C. Singer, A.J. Martorell, et al., „Gamma Frequency Entrainment Attenuates Amyloid Load and Modifies Microglia", Nature 540, nr. 7632 (7 decembrie 2016), 230–35.

20. R. Masgrau, C. Guaza, R.M. Ransohoff, et al., „Should We Stop Saying 'Glia' and 'Neuroinflammation'?" Trends in Molecular Medicine 23, nr. 6 (Iunie 2017), 486–500.

21. C. L. Cullen and K. M. Young, „How Does Transcranial Magnetic Stimulation Influence Glial Cells in the Central Nervous System?" Frontiers in Neural Circuits 10 (Aprilie 2016), 26. Potrivit lui Jay Gunkelman, lider în cercetările qEEG, stimularea directă în stimularea magnetică transcraniană poate ajuta la activarea sau dezactivarea circuitisticii și poate determina starea de activare sau inactivare a microgliilor.

capitolul 9: Când mintea e asediată

1. M.S. Kelly, A.J. Oliveira-Maria, M. Bernstein, et al., „Initial Response to Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Depression Predicts Subsequent Response", Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 29, nr. 2 (Primăvara 2017), 179–82.

2. Aici, ca în alte secțiuni ale acestei cărți în care descriu activitatea doctorului Hasan Asif, vreau să mărturisesc că, pe lângă relatările care îmi aparțin, uneori m-am inspirat și din relatarea făcută de Amy Ellis Nutt în articolul: „The Mind's Biology", Washington Post, 19 februarie 2016, A1–A14. Articolul poate fi lecturat aici: www.washingtonpost.com/sf/national/2016/02/19/brain-hacking-the-minds-biology (accesat pe 12 noiembrie 2017).

3. James Joyce, Dubliners (New York: Penguin, 1993), 104.

capitolul 10: Deslușirea Alzheimerului

1. L. Verret, E.O. Mann, G.B. Hang, et al., „Inhibitory Interneuron Defi it Links Altered Network Activity and Cognitive Dysfunction in Alzheimer Model", Cell 149, nr. 3 (27 aprilie 2012), 708–21; și A. K. Gillespie, E. A. Jones, Y.-H. Lin, et al., „Apolipoprotein E4 Causes Age-Dependent Disruption of Slow Gamma Oscillations during Hippocampal Sharp-Wave Ripples", Neuron 90, nr. 4 (Mai 2016), 740–51. În 2018, cercetătorii de la Institutul Karolinska din Suedia au descoperit, de asemenea, că declinul cognitiv progresiv este însoțit de o dereglare progresivă a tiparelor EEG relevante pentru cogniție în oscilațiile gamma. H. Balleza-Tapia, S. Crux, Y. Andrade-Talavera, et al., „TrpV1 Receptor Activation Rescues Neuronal Function and Network Gamma Oscillations from Aβ-Induced Impairment in Mouse Hippocampus in Vitro", Elife 7 (Noiembrie 2018), e37703.

2. H.F. Iaccarino, A.C. Singer, J. Martorell, et al., „Gamma Frequency Entrainment Attenuates Amyloid Load and Modifies Microglia", Nature 540, nr. 7632 (7 decembrie 2016), 230–35.

3. Ibid. Vezi și A.J. Martorell, A.L. Paulson, H.-J. Suk, et al., „Multi-Sensory Gamma Stimulation Ameliorates Alzheimer's-Associated Pathology and Improves Cognition", Cell (7 martie 2019) (publicare electronică înainte de tipar).

4. G. Leinenga și J. Götz, „Scanning Ultrasound Removes Amyloid-β and Restores Memory in an Alzheimer's Disease Mouse Model", Science Translational Medicine 7, nr. 278 (11 martie 2015), 278ra33.

5. A.C. Singer, A.J. Martorell, J.M. Douglas, et al., „Noninvasive 40-Hz Light Flicker to Recruit Microglia and Reduce Amyloid Beta Load", Nature Protocols 13, nr. 8 (2 august 2018), 1850–68.

6. J.W. VanRyzin, S.J. Yu, M. Perez-Pouchoulen, et al., „Temporary Depletion of Microglia during the Early Postnatal Period Induces Lasting Sex-Dependent and Sex-Independent Effects on Behavior in Rats“, eNeuro 3, nr. 6 (Noiembrie–Decembrie 2016), e0297–16. 2016, 1–19.

7. S. Hong and B. Stevens, „TREM2: Keeping Microglia Fit during Good Times and Bad“, Cell Metabolism 26, nr. 4 (Octombrie 2017), 590–91; S. E. Hickman and J. El Khoury, „TREM2 and the Neuroimmunology of Alzheimer's Disease“, Biochemical Pharmacology 88, nr. 4 (15 aprilie 2014), 495–98; P. Yuan, C. Condello, C. D. Keene, et al., „TREM2 Haplodeficiency in Mice and Humans Impairs the Microglia Barrier Function Leading to Decreased Amyloid Compaction and Severe Axonal Dystrophy“, Neuron 90, nr. 4 (18 mai 2016), 724–39. Pentru o discuție mai amplă privind variantele specifice ale TREM2, care cresc riscul de Alzheimer și mecanismele prin care are loc acest lucru, vezi Lisa Bain, Noam I. Keren și Sheena M. Posey Norris, Biomarkers of Neuroinflammation: Proceedings of a Workshop (Washington, DC: National Academies Press, 2018), 17–19.

8. B. Stevens, S. Hong, B. Barres, et al., „Complement and Microglia Mediate Early Synapse Loss in Alzheimer Mouse Models“, Science 352, nr. 6286 (6 mai 2016), 712–16; Bain, Keren și Norris, Biomarkers of Neuroinflammation, 31.

9. Bain, Keren și Norris, Biomarkers of Neuroinflammation, 19.

10. E.Z. Macosko, A. Basu, R. Satija, et al., „Highly Parallel Genome-Wide Expression Profiling of Individual Cells Using Nanoliter Droplets“, Cell 161, nr. 5 (21 mai 2015), 1202–14.

11. W. Bao, H. Jia, S. J. Finnema, et al., „PET Imaging for Early Detection of Alzheimer's Disease: From Pathologic to Physiologic Biomarkers“, PET Clinics 12, nr. 3 (Iulie 2017), 329–50; S. J. Finnema, N. B. Nabulsi, J. Mercier, et al., „Kinetic Evaluation and Test-Retest Reproducibility of [11C]UCB-J, a Novel Radioligand for Positron Emission Tomography Imaging of Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A in Humans“, Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 38, nr. 11 (Noiembrie 2018), 2041–52.

12. R.M. Nisbet, A. Van der Jeugd, G. Leinenga, et al., „Combined Effects of Scanning Ultrasound and a TauSpecific Single Chain

Antibody in a Tau-Transgenic Mouse Model“, Brain 150, nr. 5 (Mai 2017), 1220–30; G. Leinenga, C. Langton, R. Nisbet, et al., „Ultrasound Treatment of Neurological Diseases—Current and Emerging Applications“, Nature Reviews: Neurology 12, nr. 3 (Martie 2016), 161–74.

capitolul 11: Căutarea disperată de sinapse sănătoase

1. M. Fotuhi, B. Lubinski, M. Trullinger, et al., „A Personalized 12-week ‘Brain Fitness Program’ for Improving Cognitive Function and Increasing the Volume of Hippocampus in Elderly with Mild Cognitive Impairment“, Journal of Prevention of Alzheimer’s Disease 3, nr. 3 (2016), 133–37.

2. J. Ghaziri, A. Tucholka, V. Larue, et al., „Neurofeedback Training Induces Changes in White and Gray Matter“, Clinical EEG and Neuroscience 44, nr. 4 (Octombrie 2013), 265–72.

3. A. Munivenkatappa, J. Rajeswaram, B. Indira Devi, et al., „EEG Neurofeedback Therapy: Can It Attenuate Brain Changes in TBI?“ NeuroRehabilitation 35, nr. 3 (2014), 481–84.

4. D.M.A. Mehler, M.O. Sokunbi, I. Habes, et al., „Targeting the Affective Brain—A Randomized Controlled Trial of Real-Time fMRI Neurofeedback in Patients with Depression“, Neuropsychopharmacology 43, nr. 13 (Decembrie 2018), 2578–85.

5. F. Peeters, M. Oehlen, J. Ronner, et al., „Neurofeedback as a Treatment for Major Depressive Disorder—A Pilot Study“, PLOS One 9, nr. 3 (18 martie 2014), e91837; și R. Markiewcz, „The Use of EEG Biofeedback/Neurofeedback in Psychiatric Rehabilitation“, Psychiatria Polska 51, nr. 6 (30 decembrie 2017), 1095–106.

6. B.A. van der Kolk, H. Hodgdon, M. Gapen, et al., „A Randomized Controlled Study of Neurofeedback for Chronic PTSD“, PLOS One 11, nr. 12 (Decembrie 2016), e0166752.

7. S. Banerjee and C. Argáez, „Neurofeedback and Biofeedback for Mood and Anxiety Disorders: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines“, CADTH Rapid Response Reports, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Noiembrie 2017). Într-un astfel de

studiu, după 15 ședințe de neurofeedback, pacienții cu tulburare de anxietate generalizată au raportat o mai bună funcționare cerebrală și mai puțină anxietate, în comparație cu un grup de control. M. Dadashi, B. Birashk, F. Taremian, et al., „Effects of Increase in Amplitude of Occipital Alpha & Theta Brain Waves on Global Functioning Level of Patients with GAD“, Basic and Clinical Neuroscience 6, nr. 1 (Ianuarie 2015), 14–20.

8. T. Sürmeli and A. Ertem, „Obsessive-Compulsive Disorder and the Efficacy of qEEG-Guided Neurofeedback Treatment: A Case Series“, Clinical EEG and Neuroscience 42, nr. 3 (Iulie 2011), 195–201; F. Blaskovits, J. Tyerman și M. Luctkar-Flude, „Effectiveness of Neurofeedback Therapy for Anxiety and Stress in Adults Living with a Chronic Illness: A Systematic Review Protocol“, JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports 15, nr. 7 (Iulie 2017), 1765–69; M. Luctkar-Flude și D. Groll, „A Systematic Review of the Safety and Effect of Neurofeedback on Fatigue and Cognition“, Integrative Cancer Therapies 14, nr. 4 (Iulie 2015), 318–40; A. Munivenkatappa, J. Rajeswaran, N. Bennet, et al., „EEG Neurofeedback Therapy: Can It Attenuate Brain Changes in TBI?“ NeuroRehabilitation 35, nr. 3 (2014), 481–84; și J. Ghaziri, A. Tucholka, V. Larue, et al., „Neurofeedback Training Induces Changes in White and Gray Matter“, Clinical EEG and Neuroscience 44, nr. 4 (Octombrie 2013), 265–72.

9. J. Schmidt și A. Martin, „Neurofeedback Against Binge Eating: A Randomized Controlled Trial in a Female Subclinical Threshold Sample“, European Eating Disorders Review 24, nr. 5 (Septembrie 2016), 406–16; și J. Schmidt și A. Martin, „Neurofeedback Reduces Overeating Episodes in Female Restrained Eaters: A Randomized Controlled Pilot-Study“, Applied Psychophysiology and Biofeedback 40, nr. 4 (Decembrie 2015), 283–95.

10. F. Minder, A. Zuberer, D. Brandeis, et al., „Informant Related Effects of Neurofeedback and Cognitive Training in Children with ADHD including a Waiting Control Phase: A Randomized-Controlled Trial“, European Child & Adolescent Psychiatry 27, nr. 8 (August 2018), 1055–66.

11. F. Peeters, M. Oehlen, J. Ronner, et al., „Neurofeedback as a Treatment for Major Depressive Disorder—A Pilot Study“, PLOS One 9, nr. 13 (Martie 2014), e91837; V. Zotev, R. Phillips, K. D. Young, et

al., „Prefrontal Control of the Amygdala During Real-Time fMRI Neurofeedback Training of Emotional Regulation“, PLOS One 8, nr. 11 (Noiembrie 2013), e79184; și V. Zotev, H. Yuan, M. Misaki, et al., „Correlation between Amygdala BOLD Activity and Frontal EEG Asymmetry during Real-time fMRI Neurofeedback Training in Patients with Depression“, Neuroimage: Clinical 11 (Februarie 2016), 224–38.

12. M. Dadashi, B. Birashk, F. Taremian, et al., „Effects of Increase in Amplitude of Occipital Alpha & Theta Brain Waves on Global Functioning Level of Patients with GAD“, Basic and Clinical Neuroscience 6, nr. 1 (Ianuarie 2015), 14–20.

13. Aceasta se bazează pe interviul telefonic pe care i l-am luat lui Jay Gunkelman pe 11 mai 2017.

14. A.M. Taylor, A.W. Castonguay, A.J. Taylor, et al., „Microglia Disrupt Mesolimbic Reward Circuitry in Chronic Pain“, Journal of Neuroscience 35, nr. 22 (3 iunie 2015), 8442–50; M. W. Salter și S. Beggs, „The Known Knowns of Microglia Neuronal Signaling in Neuropathic Pain“, Neuroscience Letters 557, pt. A (Decembrie 2013), 37–42.

15. M.L. Loggia, D.B. Chonde, O. Akeju, et al., „Evidence for Brain Glial Activation in Chronic Pain Patients“, Brain 138, pt. 3 (Martie 2015), 604–15.

16. A.M. Taylor, W. Castonguay, A.J. Taylor, et al., „Microglia Disrupt Mesolimbic Reward Circuitry in Chronic Pain“, Journal of Neuroscience 35, nr. 22 (3 iunie 2015), 8442–50.

17. Z. Wu și H. Nakanishi, „Lessons from Microglia Aging for the Link between Inflammatory Bone Disorders and Alzheimer's Disease“, Journal of Immunology Research 2015 (Ianuarie), 471342.

18. F.R Nieto, A.K. Clark, J. Grist, et al., „Neuron-Immune Mechanisms Contribute to Pain in Early Stages of Arthritis“, Journal of Neuroinflammation 13, nr. 1 (29 Aprilie 2016), 96; M. Fusco, S. D. Skaper, S. Coaccioli, et al., „Degenerative Joint Diseases and Neuroinflammation“, Pain Practice 17, nr. 4 (Aprilie 2017), 522–32.

19. C.N. Dewall, G. Macdonald, G.D. Webster, et al., „Acetaminophen Reduces Social Pain: Behavioral and Neural Evidence“, Psychological Science 21, nr. 7 (Iulie 2010), 931–37.

20. Această afirmație se bazează pe interviul pe care i l-am luat lui Sebern Fisher pe 14 aprilie 2018. Puteți citi mai multe despre acest

subiect în cartea: Sebern F. Fisher, Neurofeedback in the Treatment of Developmental Trauma: Calming the Fear-Driven Brain (New York: W. W. Norton, 2014).

capitolul 12: Restartarea îngrijitorului familiei

1. Andrew Marr, jurnalist la BBC, folosește o analogie similară în articolul său „Marr's Mini Miracle", Sunday Daily Mail, 21 ianuarie 2017.

capitolul 13: În căutarea unui extinctor pentru creier

1. La Georgetown, Fraden a ocupat și funcția de director fondator al Institutului pentru Științe Cognitive și Computaționale.

2. J. Mez, P.T. Kiernan, B. Abolmohammadi, et al., „Clinicopathological Evaluation of Chronic Traumatic Encephalopathy in Players of American Football", JAMA 318, nr. 4 (25 iulie 2015), 360–70.

3. „The Old Man and the CTE: Did Brain Injury Lead to the Demise of Ernest Hemingway?" Washington Post, 5 mai 2017, C2.

4. H. Terrio, L.A. Brenner, B. J. Ivins, et al., „Traumatic Brain Injury Screening: Preliminary Finding in a US Army Brigade Combat Team", Journal of Head Trauma Rehabilitation 24, nr. 1 (Ianuarie–Februarie 2009), 14–23.

5. www.npr.org/sections/health-shots/2016/05/ 31/479750268/poll-nearly-1-in-4-americans-report-having-had-a-concussion (accesat pe 21 aprilie 2018).

6. G. Scott, A.F. Ramlackhansingh, P. Edison, et al., „Amyloid Pathology and Axonal Injury After Brain Trauma", Neurology 86, nr. 9 (1 martie 2016), 821–28.

7. M. Albicini and A. McKinlay, „Anxiety Disorders in Adults with

Childhood Traumatic Brain Injury: Evidence of Difficulties More than 10 Years Postinjury“, Journal of Head Trauma Rehabilitation 33, nr. 3 (Mai/Iunie 2018), 191–99.

8. J.H. Cole, R. Leech, D.J. Sharp, et al., „Prediction of Brain Age Suggests Accelerated Atrophy After Traumatic Brain Injury“, Annals of Neurology 77, nr. 4 (Aprilie 2015), 571–81.

9. M. Fralick, D. Thiruchelvam, H. C. Tien, et al., „Risk of Suicide After a Concussion“, Canadian Medical Association Journal 188, nr. 7 (19 aprilie 2016), 497–504.

10. A. I. Faden and D. J. Loane, „Chronic Neurodegeneration After Traumatic Brain Injury: Alzheimer Disease, Chronic Traumatic Encephalopathy, or Persistent Neuroinflammation?“ Neurotherapeutics 12, nr. 1 (Ianuarie 2015), 143–50.

11. D. J. Loane, A. Kumar, B. A. Stoica, et al., „Progressive Neurodegeneration After Experimental Brain Trauma: Association with Chronic Microglial Activation“, Journal of Neuropathology & Experimental Neurology 73, nr. 1 (Ianuarie 2014), 14–29.

12. A. I. Faden și D. J. Loane, „Chronic Neurodegeneration After Traumatic Brain Injury: Alzheimer Disease, Chronic Traumatic Encephalopathy, or Persistent Neuroinflammation?“ Neurotherapeutics 12, nr. 1 (Ianuarie 2015), 143–50; C. K. Donat, G. Scott, S. M. Gentleman, et al., „Microglial Activation in Traumatic Brain Injury“, Frontiers in Aging Neuroscience 9 (Iunie 2017), 208.

13. A. Kumar, B.A. Stoica, D.J. Loane, et al., „Microglial-Derived Microparticles Mediate Neuroinflammation After Traumatic Brain Injury“, Journal of Neuroinflammation 14, nr. 1 (15 martie 2017), 47.

14. J. Wu, Z. Zhao, B. Sabirzhanov, et al., „Spinal Cord Injury Causes Brain Inflammation Associated with Cognitive and Affective Changes: Role of Cell Cycle Pathways“, Journal of Neuroscience 34, nr. 33 (13 august 2014), 10989–11006.

15. S. Montgomery, A. Hiyoshi, S. Burkill, et al., „Concussion in Adolescence and Risk of Multiple Sclerosis“, Annals of Neurology 82, nr. 4 (Octombrie 2017), 554–61.

16. G. Krishna, R. Agrawal, Y. Zuang, et al., „7,8-Dihydroxyflavone Facilitates the Action Exercise to Restore Plasticity and Functionality: Implications for Early Brain Trauma Recovery“, Biochimica et Biophysica Acta 1863, nr. 6 (Iunie 2017), 1204–13; A. Lal, S. A.

Kolakowsky-Hayner, J. Ghajar, et al., „The Effect of Physical Exercise After a Concussion: A Systematic Review and Meta-Analysis“, American Journal of Sports Medicine 46, nr. 3 (Martie 2018), 743–52.

17. L. M. Davis, J. R. Pauly, R. D. Readnower, et al., „Fasting Is Neuroprotective Following Traumatic Brain Injury“, Journal of Neuroscience Research 86, nr. 8 (Iunie 2008), 1812–22.

capitolul 14: Un tratament accelerat?

1. Mare parte dintre informațiile conținute în acest capitol provine din interviul pe care i l-am luat lui Valter Longo, precum și din lecturarea articolelor științifice citate mai jos, după cum unele informații sunt preluate din cartea lui Valter Longo, The Longevity Diet (New York: Avery, 2018).

2. I. Y. Choi, L. Piccio, P. Childress, et al., „A Diet Mimicking Fasting Promotes Regeneration and Reduces Autoimmunity and Multiple Sclerosis Symptoms“, Cell Reports 15, nr. 10 (7 iunie 2016), 2136–46.

3. I. Y. Choi, C. 8654321aMJKLȚLee și V. D. Longo, „Nutrition and Fasting Mimicking Diets in the Prevention and Treatment of Autoimmune Diseases and Immunosenescence“, Molecular and Cellular Endocrinology 5, nr. 455 (5 noiembrie 2017), 4–12.

4. V. D. Longo and M. P. Mattson, „Fasting: Molecular Mechanisms and Clinical Applications“, Cell Metabolism 19, nr. 2 (Februarie 2014), 181–92.

5. M. P. Mattson, K. Moehl, N. Ghena, et al., „Intermittent Metabolic Switching, Neuroplasticity, and Brain Health“, Nature Reviews: Neuroscience 19, nr. 2 (Februarie 2018), 63–80.

6. J. B. Johnson, W. Summer, R. G. Cutler, et al., „Alternate Day Calorie Restriction Improves Clinical Findings and Reduces Markers of Oxidative Stress and Inflammation in Overweight Adults with Moderate Asthma“, Free Radical Biology and Medicine 42, nr. 5 (1 martie 2017), 665–74; M. P. Mattson, D. B. Allison, L. Fontana, et al., „Meal Frequency and Timing in Health and Disease“, Proceedings of the National Academy of Sciences 111, nr. 47 (25 noiembrie 2014), 16647–53.

7. N. Guidi și V. D. Longo, „Periodic Fasting Starves Cisplatin-

Resistant Cancers to Death“, EMBO Journal 2018 (Iunie) (publicare electronică înainte de tipar).

8. G. Winter, R. A. Hart, R.P.G. Charlesworth, et al., „Gut Microbiome and Depression: What We Know and What We Need to Know“, Reviews in the Neurosciences (Februarie 2018) (publicare electronică înainte de tipar).

9. Z. Chen, J. Li, S. Gui, et al., „Comparative Metaproteomics Analysis Shows Altered Fecal Microbiota Signatures in Patients with Major Depressive Disorder“, NeuroReport 29, nr. 5 (Martie 2018), 417–25.

10. E. M. Glenny, E. C. Bulik-Sullivan, Q. Tang, et al., „Eating Disorders and the Intestinal Microbiota: Mechanisms of Energy Homeostasis and Behavioral Influence“, Current Psychiatry Reports 19, nr. 8 (August 2017), 51; T. R. Sampson, J. W. Debelius, T. Thron, et al., „Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease“, Cell 167, nr. 6 (Decembrie 2016), 1469–80; E. Cekanaviciute, B. B. Yoo, T. F. Runia, et al., „Gut Bacteria from Multiple Sclerosis Patients Modulate Human T Cells and Exacerbate Symptoms in Mouse Models“, Proceedings of the National Academy of Sciences 114, nr. 40 (3 octombrie 2017), 10713–18.

11. S. S. Yarandi, D. A. Peterson, G. J. Treisman, et al., „Modulatory Effects of Gut Microbiota on the Central Nervous System: How Gut Could Play a Role in Neuropsychiatric Health and Diseases“, Journal of Neurogastroenterology and Motility 22, nr. 2 (Aprilie 2016), 201–12.

12. N.W. Bellono, J.R. Bayner, D.B.F. Leitch, et al., „Enterochromaffin Cells Are Gut Chemosensors That Couple to Sensory Neural Pathways“, Cell 170, nr. 1 (29 iunie 2017), 185–98.

13. K.E. Sylvia și G.E. Demas, „A Gut Feeling: Microbiome-Brain-Immune Interactions Modulate Social and Affective Behaviors“, Hormones and Behavior 99 (Martie 2018), 41–49.

14. În descrierea din această notă de subsol, m-am inspirat parțial din cele relatate în articolul următor: „Researchers Learn More About How the Gut and Brain Interact“, Washington Post, 22 iunie 2017, www.washingtonpost.com/ news/to-your-health/wp/2017/06/22/ our-gut-talks-and-sometimes-argues-with-our-brain-now-we-know-how (accesat pe 19 iunie 2018).

15. F. Dickerson, M. Adamos, E. Katsafanas, et al., „Adjunctive

Probiotic Microorganisms to Prevent Rehospitalization in Patients with Acute Mania: A Randomized Controlled Trial“, Bipolar Disorders 20, nr. 7 (Noiembrie 2018), 614–21.

16. I. Gabanyi, P.A. Muller, L. Feighery, et al., „Neuro-Immune Interactions Drive Tissue Programming in Intestinal Macrophages“, Cell 164, nr. 3 (28 ianuarie 2016), 378–91.

17. A. Castillo-Ruiz, M. Mosley, A. J. George, et al., „The Microbiota Influences Cell Death and Microglial Colonization in the Perinatal Mouse Brain“, Brain, Behavior, and Immunity 67 (Ianuarie 2018), 218–29.

18. T. Okada, T. Otsubo, T. Hagiwara, et al., „Intermittent Fasting Prompted Recovery from Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice“, Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition 61, nr. 2 (Septembrie 2017), 100–107.

19. K. Riazi, M.A. Galic, A.C. Kentner, et al., „Microglia- Dependent Alteration of Glutamatergic Synaptic Transmission and Plasticity in the Hippocampus During Peripheral Inflammation“, Journal of Neuroscience 35, nr. 12 (Martie 2015), 4942–52.

capitolul 15: Medicina viitorului

1. A. Cipriani, T. A. Furukawa, G. Salanti, et al., „Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults with Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis“, Lancet 391, nr. 10128 (7 aprilie 2018), 1357–66.

2. I. Kirsch, „Antidepressants and the Placebo Effect“, Zeitschrift für Psychologie 222, nr. 3 (2014), 128–34.

3. Puteți citi mai multe despre aceste cercetări noi și fascinante privind efectul placebo în excelentul articol al lui Gary Greenberg: „What If the Placebo Effect Isn’t a Trick?“ New York Times Magazine, 7 noiembrie 2018, www.nytimes.com/2018/11/07/magazine/placebo-effect-medicine.html (accesat pe 8 noiembrie 2018).

4. V.H. Perry, „Microglia and Major Depression: Not Yet a Clear Picture“, Lancet Psychiatry 5, nr. 4 (Aprilie 2018), 292–94.

5. E. Setiawan, S. Attwells, A. Wilson, et al., „Association of Translocator Protein Total Distribution Volume with Duration of Untreated Major Depressive Disorder: A Cross-Sectional Study“, Lancet Psychiatry 5, nr. 4 (Aprilie 2018), 339–47.

6. World Health Organization, „Depression“, www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression (accesat pe 4 septembrie 2018); National Institute of Mental Health, „Questions and Answers About the NIMH Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Study—Background“, Ianuarie 2006, www.nimh.nih.gov/funding/clinical-research/ practical/stard/backgroundstudy.shtml (accesat pe 4 septembrie 2018).

7. A.J. Rush, M.D. Madhukar, M.H. Trivedi, „Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report“, American Journal of Psychiatry 163, nr. 11 (Noiembrie 2006), 1905–17.

8. T. Kreisel, M.G. Frank, T. Licht, et al., „Dynamic Microglial Alterations Underlie Stress-Induced Depressive-Like Behavior and Suppressed Neurogenesis“, Molecular Psychiatry 19, nr. 6 (Iunie 2014), 699–709.

9. C. C. Watkins, A. Sawa și M. G. Pomper, „Glia and Immune Cell Signaling in Bipolar Disorder: Insights from Neuropharmacology and Molecular Imaging to Clinical Application“, Translational Psychiatry 4, nr. 1 (Ianuarie 2014), e350; G. Singhal și B. T. Baune, „Microglia: An Interface Between the Loss of Neuroplasticity and Depression“, Frontiers in Cellular Neuroscience 11 (8 septembrie 2017), 270; și N. Herr, C. Bode și D. Duerschmied, „The Effects of Serotonin in Immune Cells“, Frontiers in Cardiovascular Medicine 4 (Iulie 2017).

10. R. Yirmiya, N. Rimmerman și R. Reshef, „Depression as a Microglial Disease“, Trends in Neuroscience 38, nr. 10 (Octombrie 2015), 637–58.

11. D. Gosselin, D. Skola, N.G. Coufal, et al., „An Environment-Dependent Transcriptional Network Specifies Human Microglia

Identity“, Science 356, nr. 6344 (Iunie 23, 2017), eaal3222.

12. T. Kreisel, M.G. Frank, R. Yirmiya, et al., „Dynamic Microglial Alterations Underlie Stress-Induced Depressive-Like Behavior and Suppressed Neurogenesism“, Molecular Psychiatry 19, nr. 6 (Iunie 2014), 699–709.

13. T. Kreisel, M.G. Frank, T. Licht, et al., „Dynamic Microglial Alterations Underlie Stress-Induced Depressive-Like Behavior and Suppressed Neurogenesis“, Molecular Psychiatry 19, nr. 6 (Iunie 2014), 699–709.

14. P. Yaun, C. Condello, C.D. Keen, et al., „TREM2 Haplodeficiency in Mice and Humans Impairs the Microglia Barrier Function Leading to Decreased Amyloid Compaction and Severe Axonal Dystrophy“, Neuron 90, nr. 4 (18 mai, 2016), 724–39.

15. Pentru mai multe detalii privind acest subiect, vezi articolul lui Amy Ellis Nutt: „Scientists Open the ‘Black Box’ of Schizophrenia with Dramatic Genetic Discovery“, Washington Post, 27 ianuarie 2016.

16. Lisa Bain, Noam I. Keren și Sheena M. Posey Norris, Biomarkers of Neuroinflammation: Proceedings of a Workshop (Washington, DC: National Academies Press, 2018), 33.

17. P.K. Feltes, J. Doorduin, H.C. Klein, et al., „Anti-inflammatory Treatment for Major Depressive Disorder: Implications for Patients with an Elevated Immune Profile and Non-Responders to Standard Antidepressant Therapy“, Journal of Psychopharmacology 31, nr. 9 (Septembrie 2017), 1149–65.

18. E. Haroon, A.W. Daguanoo, B. J. Woolwine, et al., „Antidepressant Treatment Resistance Is Associated with Increased Inflammatory Markers in Patients with Major Depressive Disorder“, Psychoneuroendocrinology 95 (Septembrie 2018), 43–49; D. R. Goldsmith, E. Haroon, A. H. Miller, et al., „Association of Baseline Inflammatory Markers and the Development of Negative Symptoms in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis“, Brain, Behavior, and Immunity 76 (Februarie 2019), 269–74; M. Huang, S. Su, J. Goldberg, et al., „Longitudinal Association of Inflammation with Depressive Symptoms: A 7-Year Cross-Lagged Twin Difference Study“, Brain, Behavior, and Immunity 75 (Ianuarie 2019), 200–207; și A. H. Miller și C. L. Raison, „The Role of Inflammation in Depression: From

Evolutionary Imperative to Modern Treatment Target“, Nature Reviews: Immunology 16, nr. 1 (Ianuarie 2016), 22–34.

19. N. Muller, M.J. Schwarz, S. Dehning, et al., „The Cyclooxygenase-2 Inhibitor Celecoxib Has Therapeutic Effects in Major Depression: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Add-on Pilot Study to Reboxetine“, Molecular Psychiatry 11, nr. 7 (Iulie 2006), 680–84.

20. Bain, Keren și Norris, Biomarkers of Neuroinflammation, 34–35.

21. Ibid.

22. C.L. Raison, B.J. Woolwine, R.E. Rutherford, et al., „A Randomized Controlled Trial of the Tumor Necrosis Factor Antagonist Infliximab for Treatment-Resistant Depression: The Role of Baseline Inflammatory Biomarkers“, JAMA Psychiatry 70, nr. 1 (Ianuarie 2013), 31–41; A. H. Miller and C. L. Raison, „The Role of Inflammation in Depression: From Evolutionary Imperative to Modern Treatment Target“, Nature Reviews: Immunology 16, nr. 1 (Ianuarie 2016), 22–34; J. C. Felger, E. Haroon, A. Patel, et al., „What Does Plasma CRP Tell Us About Peripheral and Central Inflammation in Depression?“ Molecular Psychiatry (Iunie 2018) (publicare electronică înainte de tipar); și A. H. Miller, M. Bekhbat, K. Chu, et al., „Glucose and Lipid-Related Biomarkers and the Antidepressant Response to Infliximab in Patients with Treatment-Resistant Depression“, Psychoneuroendocrinology 98 (Decembrie 2018), 222–29.

23. B.J. Miller, J.K. Dias, H.P. Lemos, et al., „An Open-Label, Pilot Trial of Adjunctive Tocilizumab in Schizophrenia“, Journal of Clinical Psychiatry 77, nr. 2 (Februarie 2016), 275–76.

24. Hannah Devlin, „Radical New Approach to Schizophrenia Treatment Begins Trial“, The Guardian, 3 noiembrie 2017, www.theguardian.com/society/2017/nov/03/radical-new-approach-to-schizophrenia-treatment-begins-trial (accesat pe 20 august 2018).

25. A.H. Miller, M.H. Trivedi și M.K. Jha, „Is C-Reactive Protein Ready for Prime Time in the Selection of Antidepressant Medications?“ Psychoneuroendocrinology 84 (Octombrie 2017), 206.

26. M. S. Cepeda, P. Stang și R. Makadia, „Depression Is Associated with High Levels of C-Reactive Protein and Low Levels of Fractional Exhaled Nitric Oxide: Results from the 2007–2012 National Health and Nutrition Examination Surveys“, Journal of Clinical Psychiatry 77,

nr. 12 (Decembrie 2016), 1666–71.

27. J. Sevigny, P. Chiao, T. Bussière, et al., „The Antibody Aducanumab Reduces Aβ Plaques in Alzheimer's Disease“, Nature 537, nr. 7618 (Septembrie 2016), 50–56.

28. M. Ohgidani, T.A. Kato, M. Hosoi, et al., „Fibromyalgia and Microglia TNF-α: Translational Research Using Human Blood Induced Microglia-Like Cells“, Scientific Reports 7, nr. 1 (19 septembrie 2017), 11882.

29. Mulțumiri bloggerului și jurnalistului pe teme științifice Cort Johnson pentru excelenta sa relatare privind EM/SOC și alte tulburări rare ale sistemului imunitar.

30. M. Srinivasan și D.K. Lahiri, „Significance of NF-κB as a Pivotal Therapeutic Target in the Neurodegenerative Pathologies of Alzheimer's Disease and Multiple Sclerosis“, Expert Opinion on Therapeutic Targets 19, nr. 4 (Aprilie 2015), 471–87.

31. N.-S. Tzeng, C.H. Chung, F.-C. Liu, et al., „Fibromyalgia and Risk of Dementia — A Nationwide, Population-Based, Cohort Study“, American Journal of the Medical Sciences 355, nr. 2 (Februarie 2018), 153–61.

32. L. Mah, N.D. Anderson, N.G. Verhoeff, et al., „Negative Emotional Verbal Memory Biases in Mild Cognitive Impairment and Late-Onset Depression“, American Journal of Geriatric Psychiatry 25, nr. 10 (Octombrie 2017), 1160–70.

33. Gretchen Henkel, „Immune System No Longer Autonomous?“ The Rheumatologist, 1 mai 2010, www.the-rheumatologist.org/article/immune-system-no-longer-autonomous (accesat pe 22 august 2018).

34. L.V. Borovikova, S. Ivanova, M. Zhang, et al., „Vagus Nerve Stimulation Attenuates the Systemic Inflammatory Response to Endotoxin“, Nature 405, nr. 6785 (Mai 2000), 458–62.

35. F.A. Koopman, S.S. Chavan, S. Miljko, et al., „Vagus Nerve Stimulation Inhibits Cytokine Production and Attenuates Disease Severity in Rheumatoid Arthritis“, Proceedings of the National Academy of Sciences 113, nr. 29 (19 iulie 2016), 8284–89. Pentru această secțiune, în care descriu detaliat activitatea lui Kevin Tracey, m-am inspirat și din relatarea făcută de Michael Behar în articolul său bogat în informații „Can the Nervous System Be Hacked?“ New York Times Magazine, 23 mai 2014.

36. L. Galbarriatu, I. Pomposo, A. Marinas, et al., „Vagus Nerve Stimulation Therapy for Treatment- Resistant Epilepsy: A 15-Year Experience at a Single Institution“, Clinical Neurology and Neurosurgery 137 (Octombrie 2015), 89–93.

37. J.P. Somann, G.O. Albors, K.V. Neihouser, et al., „Chronic Cuffing of Cervical Vagus Nerve Inhibits Efferent Fiber Integrity in Rat Model“, Journal of Neural Engineering 15, nr. 3 (Iunie 2018), 036018.

38. Y.A. Patel, T. Saxena, R.V. Bellamkonda, et al., „Kilohertz Frequency Nerve Block Enhances Anti-inflammatory Effects of Vagus Nerve Stimulation“, Scientific Reports 7 (Ianuarie 2017), 39810.

39. E. Meroni, N. Stakenborg, P. J. Gomez-Pinilla, et al., „Functional Characterization of Oxazolone-Induced Colitis and Survival Improvement by Vagus Nerve Stimulation“, PLOS One 13, nr. 5 (Mai 2018), e0197487; R. L. Johnson and C. G. Wilson, „A Review of Vagus Nerve Stimulation as a Therapeutic Intervention“, Journal of Inflammation Research 11 (16 mai 2018), 203–13; G. S. Bassi, L. Ulloa, V. R. Santos, „Cortical Stimulation in Conscious Rats Controls Joint Inflammation“, Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 84, pt. A, 201–13; K. Chakravarthy, H. Chaudhry, K. Williams, et al., „Review of the Uses of Vagal Nerve Stimulation in Chronic Pain Management“, Current Pain and Headache Reports 19, nr. 12 (Decembrie 2015), 54; C. Gaul, H. C. Diener, N. Silver, et al., „Non-invasive Vagus Nerve Stimulation for PREVention and Acute Treatment of Chronic Cluster Headache (PREVA): A randomized Controlled Study“, Cephalalgia 36, nr. 6 (Mai 2016), 534–46; H. I. Jacobs, J. M. Riphagen, C. M. Razat, et al., „Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Boosts Associative Memory in Older Individuals“, Neurobiology of Aging 36, nr. 5 (Mai 2015), 1860–67; A. Grimonprez, R. Raedt, J. Portelli, et al., „The Antidepressant-Like Effect of Vagus Nerve Stimulation Is Mediated Through the Locus Coeruleus“, Journal of Psychiatric Research 68 (Septembrie 2015), 1–7; A. P. Shah, F. R. Carreno, H. Wu, et al., „Role of TrkB in the Anxiolytic-Like and Antidepressant-Like Effects of Vagal Nerve Stimulation“, Neuroscience 322 (13 mai 2016), 273–86.

40. E. Svensson, E. Horváth Puhó, R.W. Thomsen, et al., „Vagotomy and Subsequent Risk of Parkinson’s Disease“, Annals of Neurology 78, nr. 4 (Octombrie 2015), 522–29.

41. B. Bonaz, T. Bazin și S. Pellissier, „The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis“, Frontiers in Neuroscience 12 (7 februarie 2018), 49.

42. M.B. VanElzakker, „Chronic Fatigue Syndrome from Vagus Nerve Infection: A Psychoneuroimmunological Hypothesis“, Medical Hypotheses 81, nr. 3 (Septembrie 2013), 414–23.

43. Q. Chen, J. Feng, L. Liu, et al., „The Effect of Ketamine on Microglia and Proinflammatory Cytokines in the Hippocampus of Depression-Like Rat“, Neuropsychiatry 7, nr. 2 (2017), 77–85.

44. N. Diazgranados, L. Ibrahim, N.E. Brutsche, et al., „A Randomized Add-on Trial of an N-Methyl-D-Aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Bipolar Depression“, Archives of General Psychiatry 67, nr. 8 (August 2010), 793–802; C. Rong, C. Park, J. D. Rosenblat, et al., „Predictors of Response to Ketamine in Treatment Resistant Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder“, International Journal of Environmental Research and Public Health 15, nr. 4 (17 aprilie 2018), 771; A.K. Parsaik, B. Singh, D. Khosh-Chashm, et al., „Efficacy of Ketamine in Bipolar Depression: Systematic Review and Meta-Analysis“, Journal of Psychiatric Practice 21, nr. 6 (Noiembrie 2015), 427–35; și S.J. Pennybaker, D. A. Luckenbaugh, C. A. Zarate, Jr., et al., „Ketamine and Psychosis History: Antidepressant Efficacy and Psychotomimetic Effects Postinfusion“, Biological Psychiatry 82, nr. 5 (Septembrie 2017), e35–e36.

45. Pe baza interviului pe care i l-am luat lui Susannah Tye prin Skype pe 18 decembrie 2018.

46. Pentru mai multe informații despre Proiectul Biomarker Discovery al Rețelei Naționale a Centrelor pentru Depresie, vezi nndc.org/programs-events/biomarker-discovery-project/ (accesat pe 5 ianuarie 2019).

47. Pentru această secțiune m-am inspirat din relatarea făcută de Sarah Solovitch în excelentul ei articol „Once Popular Party Drug Now Used for Severe Depression“, Washington Post, 2 februarie 2016, E1.

48. National Institute of Mental Health, „Post by Former NIMH Director Thomas Insel: Ketamine“, 1 octombrie 2014, www.nimh.nih.gov/about/directors/thomas-insel/blog/2014/ketamine.shtml (accesat pe 10 septembrie 2018).

49. N. Aroke, S.L. Crawford și J.R. Dungan, „Pharmacogenetics of Ketamine Induced Emergence Phenomena: A Pilot Study“, Nursing Research 66, nr. 2 (Martie 2017), 105–14.

50. Ibid.

51. V. Popova, E.J. Daly, M. Trivedi, et al., „Randomized, Double-Blind Study of Flexibly-Dosed Intranasal Esketamine Plus Oral Antidepressant Versus Active Control in Treatment-Resistant Depression“, prezentat la Întrunirea Anuală a Asociației Psihiatrice Americane (APA), Mai 2018, New York, New York; E. J. Daly, M. Trivedi, A. Janik, et al., „A Randomized Withdrawal, Double-Blind, Multicenter Study of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant for Relapse Prevention in Treatment-Resistant Depression“, prezentat la Societatea Americană de Psihofarmacologie Clinică, Mai 2018, Miami, Florida. Vezi și Benedict Carey, „Doctors Welcome New Depression Drug, Cautiously“, New York Times, 8 martie 2019.

52. Robin Marantz Henig, „How a Psychedelic Drug Helps Cancer Patients Overcome Anxiety“, 3 decembrie 2016, NPR Shots. www.npr.org/sections/health-shots/2016/12/03/ 504136736/how-a-psychedelic-drug-helps-cancer-patients-overcome-anxiety (accesat pe 6 septembrie 2018).

53. V. Dakic, R.M. Maciel, H. Drummond, et al., „Harmine Stimulates Proliferation of Human Neural Progenitors“, PeerJ 4 (Decembrie 2016), e2727.

capitolul 16: O analiză finală

1. Jonathan Kipnis, „The Seventh Sense“, Scientific American, August 2018, 29–35.

2. M.D. Weber, M.G.Frank, K.J. Tracey, et al., „Stress Induces the Danger-Associated Molecular Pattern HMGB-1 in the Hippocampus of Male Sprague Dawley Rats: A Priming Stimulus of Microglia and the NLRP3 Inflammasome“, Journal of Neuroscience 35, nr. 1 (Ianuarie 2015), 316–24.

3. Helene Guldberg, „Review: The Book of Woe“, Psychology Today, 9 decembrie 2013.

4. Lisa Bain, Noam I. Keren și Sheena M. Posey Norris, Biomarkers of Neuroinflammation: Proceedings of a Workshop (Washington, DC: National Academies Press, 2018), 12.

5. Michael McCarthy, „US Spent More on Mental Illness Than on Any Other Conditions in 2013, Study Finds“, BMJ 353 (20 mai 2016),

i2895.

6. Hope Jahren, Lab Girl (New York: Alfred A. Knopf, 2016), 49.

Table of Contents

Cover Page
Inger si asasin - Donna Jackson Nakazawa
Prolog
Când corpul atacă creierul
Capitolul 1
Neurobiolog din întâmplare
Capitolul 2
„Trei metri într-o fântână de zece“
Capitolul 3
Activări benigne în creier
Capitolul 4
Celule microgliale pretutindeni
Capitolul 5
O punte către creier
Capitolul 6
„Nu par să existe noi soluții“
Capitolul 7
O epidemie modernă de tulburări cerebrale
Capitolul 8
Transformarea creierului
Capitolul 9
Când mintea e asediată
Capitolul 10
Deslușirea Alzheimerului
Capitolul 11
Căutarea disperată de sinapse sănătoase
Capitolul 12
Restartarea îngrijitorului familiei
Capitolul 13
În căutarea unui extinctor pentru creier
Capitolul 14
Un tratament accelerat?
Capitolul 15
Medicina viitorului
Capitolul 16
O analiză finală
Epilog
Mulțumiri
Note